

**Aus der Abteilung Nephrologie  
der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock  
Direktor Prof. Dr. med. habil. R. Schmidt**

**Bewertung der Effektivitätserhöhung der  
Albumindialyse durch Flussmodulationen  
auf Basis eines neuen Modells zu  
Antriebskräften und Transportvorgängen**

**Inauguraldissertation**  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (doctor medicinae)  
der

**Medizinischen Fakultät der Universität Rostock**

**vorgelegt von  
Christian Steiner, München**

**Rostock 2009**

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0151-4

<b>Dekan</b>	<b>Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger</b>
<b>Vergebender Hochschullehrer</b>	<b>Prof. Dr. med. Reinhardt Schmidt</b>
<b>Betreuer</b>	<b>Prof. Dr. med. Steffen Mitzner</b> <b>Prof. Dr. med. Jan Stange</b>
<b>Gutachter</b>	<b>Prof. Dr. med. Reinhardt Schmidt, Universität Rostock</b> <b>Prof. Dr. med. Michael Bauer, Universität Jena</b> <b>Univ.-Prof. Dr. med. Claus Krenn, Universität Wien</b>
<b>Einreichung</b>	<b>25. Juni 2008</b>
<b>Verteidigung</b>	<b>24. Juni 2009</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
Extrakorporale Organ-Ersatztherapien .....	5
Herausforderung Leber-Ersatztherapie .....	6
Der Weg zur Leber-Ersatztherapie .....	8
Albumindialyse .....	12
Albumin .....	14
<b>Aufgabenstellung .....</b>	<b>16</b>
<b>Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
Versuchsplanung .....	17
Experimenteller Aufbau .....	18
Versuchsvorbereitung und -durchführung .....	19
Versuchsauswertung .....	20
<b>Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
Albuminkonzentrationen .....	21
Substrat-Konzentrationen und Clearances .....	22
Albuminbeladung und Stofftransport: .....	27
Gradient .....	30
<b>Diskussion .....</b>	<b>35</b>
Albuminkonzentrationen .....	37
Substrat-Konzentrationen und Clearances .....	38
Albuminbeladung und Stofftransport .....	42
Gradient .....	44
Neues Modell zu Antriebskräften und Transportvorgängen bei der Albumindialyse .....	47
Unterschiede zwischen idealer Membran und benutzter Dialysemembran .....	54
Einfluss der Flussmodulationen auf die Effektivität der Albumindialyse .....	55
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>Thesen zur Dissertation .....</b>	<b>63</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>Anhänge .....</b>	<b>76</b>
Anhang A – Zusätzliche Abbildungen und Grafiken .....	76
Anhang B – Messwerttabellen .....	85
Anhang C – Eigene Publikationen .....	97
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>98</b>



## **Einleitung**

### **Extrakorporale Organ-Ersatztherapien**

Die Erkenntnis, dass durch Krankheit ausfallende Organe bzw. Organsysteme bei ausreichend zur Verfügung stehender Zeit regenerieren oder die Funktionsfähigkeit wiedererlangen können, aber auch der Wunsch ein Weiterleben mit akut oder chronisch eingeschränkter Funktion lebenswichtiger Organe zu ermöglichen, führte besonders im letzten Jahrhundert zu intensiver Forschungs- und Entwicklungstätigkeit auf dem Gebiet der so genannten künstlichen Organe.

Besonders in der Intensivmedizin werden heute bei bestimmten Indikationen Organfunktionen ganz oder teilweise durch extrakorporale Therapien zeitweise ersetzt.

Beispiele für solche regelmäßig genutzten technischen Organ-Ersatzsysteme sind mechanische Beatmungsgeräte – erste Entwicklungen wurden durch die Havard-Mediziner Philip Drinker und Louis Agassiz Shaw 1927 vorgestellt [3-6] – oder extrakorporale Oxygenierung – anfänglich konzeptionell entwickelt durch Robert Hooke (1635-1703) und weiterentwickelt durch Schröder („bubble oxygenator“ 1882), Frey und Gruber („film oxygenator“ 1885) [7] bis zu Bartlett in den 1970ern und bis in die heutige Zeit [8] – zur Unterstützung der Lunge.

Die Dialyse – erstmals beschrieben durch Graham 1861, weiterentwickelt bis zum einsetzbaren Organersatzsystem durch Abel 1913, Haas 1923 und Kolff 1943 – sowie die verschiedenen kontinuierlichen Nierenersatztherapien werden heute sowohl in der Akuttherapie als auch als Dauertherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse) eingesetzt [9]. Auch der Einsatz so genannter künstlicher Herzen – entwickelt durch Pioniere wie Winchell und Kolff (derselbe) in den 1950ern und 1960ern – ist ein weiteres Beispiel dafür, wie apparative Organersatztherapien die Medizin revolutioniert haben [10].

Alle diese therapeutischen Maßnahmen dienen dazu, Organsysteme durch die Übernahme ausgewählter Funktionen zeitweise zu unterstützen oder zu ersetzen, bis diese ihre Aufgabe wieder wahrnehmen können oder langfristig durch z.B. ein Transplantat ersetzt werden. Hierbei ist zu unterstreichen, dass dabei nicht generell alle Funktionen des ausfallenden Organs ersetzt werden. Dies wird besonders am

Beispiel der mechanischen Beatmung deutlich, aber auch die Dialyse ersetzt nur unvollständig und teilweise die Funktionen der Niere. Der Einsatz organunterstützender technischer Systeme hat die Prognose vieler Krankheiten verbessert.

### **Herausforderung Leber-Ersatztherapie**

Die Mortalität bei Patienten mit Leberversagen bleibt trotz großer Erweiterung der therapeutischen Mittel durch Lebertransplantationen und verbesserte Intensivpflege unakzeptabel hoch und liegt je nach Art des Leberversagens und der Komplikationen immer noch zwischen 60 und 100% [11-18].

Die Möglichkeit erfolgreich Lebertransplantationen beim Menschen durchzuführen, demonstriert durch Starzl, USA, in den 1960ern und 70ern [19-21], hat erst seit den 1980er Jahren zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose bei Leberversagen geführt [22-25]. Der zeitgerechte Leberersatz durch ein Transplantat war in den letzten Jahrzehnten die einzige Therapieoption bei diesen Syndromen. Verschiedene Faktoren, wie z.B. die Knappheit geeigneter Spenderorgane [26, 27], Kosten [28, 29], Komplikationsrate [30-32], schlechtere Prognose und höhere Kosten bei Notfall- oder Re-Transplantationen [33, 34] und nicht zuletzt die Notwendigkeit zur lebenslangen Immunsuppression [35, 36], machen diese komplexe Prozedur allerdings nicht zur idealen Therapie.

Zusätzlich lässt die große Regenerationsfähigkeit [37-39] der Leber erwarten, dass ein nicht geringer Teil der durchgeführten Nottransplantationen durchaus vermeidbar wären, hätte das Organ mehr Zeit zur Regeneration. Die meistens sehr progressive Entwicklung des Leberversagens mit seinen prognosebestimmenden Komplikationen wie Hepatische Enzephalopathie, Hirnödem, gestörte Hämodynamik, Nierenversagen, Koagulopathie, Infektionsanfälligkeit etc. limitieren die verfügbare Zeit dramatisch [11, 17, 40]. Die Notwendigkeit, durch geeignete Therapien Zeit zur Regeneration, Rekompensation oder bis zur Verfügbarkeit des bestmöglichen Transplantates zu erkaufen, besteht mehr denn je [41, 42].

Versuche, extrakorporale Leberersatztherapien zu entwickeln, haben eine lange Historie, blieben aber wegen der Komplexität des Organs und der Vielfältigkeit der Funktionen lange Zeit erfolglos [43, 44].

Die Funktionen der Leber könnte man zusammengefasst als Regulation der Konzentrationen von Substanzen im Blut, welche die Funktion verschiedener

Organe wie Gehirn, Nieren, Muskel und Herz beeinflusst, beschreiben. Dies geschieht mittels Aufnahme, Metabolisierung, Speicherung, Exkretion von Toxinen und Stoffwechselendprodukten, sowie durch Synthese und Sekretion von Stoffen [45, 46]. Außerdem spielen die in der Leber vorhandenen Kupfer-Zellen eine wichtige Rolle im Immunsystem [46].

Viele der komplexen Regelmechanismen sind bis heute nicht erklärt. Ebenso wenig sind die Patho-Mechanismen des Leberversagens und der charakteristischen Multiorgan-Dysfunktionen vollständig erforscht [17, 18, 45, 47-49].

Als Ursache dieser charakteristischen Manifestationen werden zwei Haupthypothesen diskutiert [45]. Das ist zum einen die *Hypothese der kritischen funktionierenden Leberzellmasse* (critical functioning liver cell mass hypothesis) und zum anderen die *Toxinhypothese*.

Erstere basiert auf der Annahme, dass die durch die Entzündung, Apoptose oder Nekrose reduzierte Anzahl „funktionierender“ Leberzellen die Synthese, Regulierung und Entgiftung so dezimiert ist, dass nur der Ersatz des vollen Funktionsumfanges ein Überleben des akuten Syndroms ermöglicht [50].

Die *Toxinhypothese* begründet sich auf der Erkenntnis, dass die charakteristischen Organdysfunktionen (gestörte Hämodynamik und konsekutive renale Dysfunktionen [51-54], Hepatische Enzephalopathie [49, 55], Hirnödem [56, 57], verminderte Transportfunktion auf Ebene der Hepatozyten [58-60], pulmonale Dysfunktionen [61, 62]), teilweise auch das sich weiterentwickelnde Leberversagen selbst, durch eine Reihe von verschiedenen Substanzen oder Toxinen ausgelöst oder unterhalten werden [63-65]. Unter Toxinen werden neben wirklichen Zytotoxinen, wie Gallensäuren [66], Bilirubin [67], Kupfer [68] u.a., im weiteren Sinne auch pathophysiologisch wirksame Substanzen, wie Stickstoffmonoxid (nitric oxide – NO) [51] und andere hämodynamisch wirksame Substanzen, Ammoniak [69, 70] u.a., verstanden.

Des Weiteren spielen die inflammatorischen Zytokine, die verschiedenste pathophysiologische Vorgänge modulieren [71], und oxidativer Stress, der unter anderem die Zell- und Gefäßintegrität sowie den programmierten Zelltod beeinflusst, eine große Rolle [72, 73]. Die therapeutische Antwort auf die Toxinhypothese wäre konsequenterweise entweder die entsprechenden Substanzen aus dem Körper zu entfernen, ihre Metabolisierung zu forcieren, die Produktion zu reduzieren, oder eine Kombination dieser Möglichkeiten.

Neben diesen beiden Hypothesen, die sich explizit auf das akute Versagen der Leberzellen beziehen, ist natürlich bei einigen Arten des Leberversagens generell die vorhandene Leberzellmasse von Bedeutung, wie zum Beispiel bei akut dekompensierter Lebererkrankung/Zirrhose, bei Leberversagen nach leberchirurgischen Eingriffen oder bei Transplantatversagen wegen zu kleiner Spenderorgane (small-for-size), besonders nach Split-liver- oder Living-related-Lebertransplantation.

### **Der Weg zur Leber-Ersatztherapie**

Bei der bisherigen Entwicklung extrakorporaler Leber-Ersatztherapien bildeten die oben genannten Hypothesen den Ausgangspunkt.

Viele Arbeitsgruppen gingen und gehen von der Richtigkeit der ersten Hypothese aus (critical functioning liver cell mass). Die Vielzahl zu bewältigender Aufgaben und Funktionen zum Ersetzen der drei Hauptfunktionen – Synthese, Metabolismus und Detoxifikation – impliziert einen hoch komplizierten Aufbau der zu schaffenden technischen Einrichtung. Die Entwicklung von Lebergewebe oder Leberzellen enthaltender Systeme erschien so als einzig gangbarer Weg, die Funktionen bereitzustellen.

Die Immunfunktion als vierte Hauptfunktion, ausgeübt durch die zweitstärkste Zellfraktion der Leber, die Kupffer-Zellen, wurde und wird in diesem Zusammenhang eher vernachlässigt.

Seit den sechziger Jahren gibt es Versuche mit extrakorporaler Leberperfusion. Hierzu wurden neben humanen auch Primaten-, Schweine- und Kälberlebern verwendet [1, 74, 75] (siehe Abb. 1). Trotzdem auch in jüngerer Zeit Ergebnisse hierzu publiziert wurden [76], ist eine weitreichende Nutzung aus heutiger Sicht eher unwahrscheinlich. Ebenso erfolglos blieben Experimente mit der Kreuzzirkulation (cross circulation; siehe Abb. 2) [2, 74], die neben dem Problem der Komplementaktivierung ein erhebliches Infektionsrisiko barg.



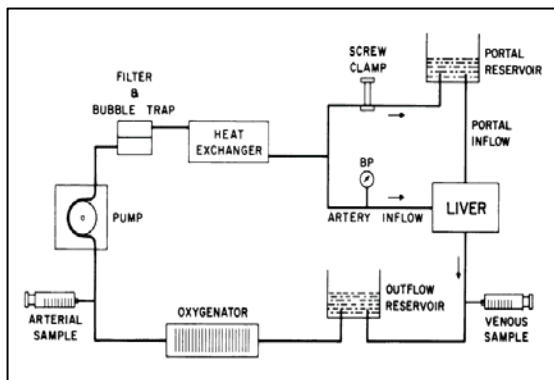


Abb. 1: Schweineleber-Perfusionssystem [1]

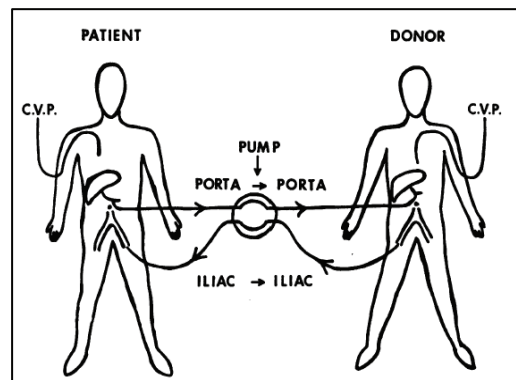


Abb. 2: Direkte transhepatische Kreuzzirkulation [2]

Eine neue Dimension der Entwicklung biologischer Leberersatzsysteme wurde mit so genannten Bioreaktoren erreicht [77-79].

Hepatozyten stellen mit 70 % Anteil am Lebergewebe die wichtigste Zellart dar und erfüllen gleichzeitig die meisten Funktionen. Konsequenterweise ist die Kultivierung von Hepatozyten ein Eckpfeiler für die Entwicklung von Bioreaktoren.

Herausgenommen aus dem natürlichen Zellverbund verlieren Hepatozyten allerdings schnell die leberspezifische Gen-Expression und werden in Kultur phenotypisch instabil [80, 81]. Neben der Kultivierung an sich erscheint auch die für eine Leberunterstützung notwendige Zellmasse problematisch. Mindestens  $10^{10}$  Zellen werden in einem Bioreaktor benötigt [80]. Da die Proliferationsfähigkeit nativer humaner Leberzellen und die Möglichkeiten sie zu konservieren beschränkt waren, mussten andere Quellen erschlossen werden.

Die bedeutendsten Bioreaktor-Projekte waren das ELAD-System („Extracorporeal Liver Assist Device“, ehemals Vitagen Inc., heute Vital Therapies Inc., USA) von Sussman und Kelly, welches C3A-Zellen (Subklon der HepG2) – kultivierte Hepatomazellen – enthielt [82] und das unter Demetriou entwickelte HepatAssist (ehemals Circe Biomedical Inc., heute bei Arbios Inc., USA), welches mit Schweinehepatozyten arbeitete [83]. Außerdem entwickelten Gerlach et al., Charité Berlin [84, 85], und Chamuleau et al., Amsterdam Medical Center [86-89], sowie die Universitäten Pittsburgh [90] und Minnesota [91] jeweils eigene zellbasierte Systeme.

In naher Zukunft erscheinen adulte oder auch embryonale Stammzellen als mögliche Zellquelle sinnvoll [92-94]. Die Differenzierung von Knochenmarkstammzellen zu Hepatozyten konnte vor kurzem gezeigt werden [95].

Neben den genannten Schwierigkeiten der Zellauswahl, der Kultivierung und logistischen Problemen bei der Anwendung haben heutige Bioreaktoren ein weiteres Defizit. Die Exkretionsfunktion funktioniert bei heutigen Systemen nicht [80]. Sollten die Zellen in der Lage sein, Galle zu sezernieren, erwächst das Problem des gerichteten Galleabflusses. Die Entgiftungsfunktion der heutigen Zellsysteme wird entweder durch Aktivkohlefilter übernommen oder ungewollt und ungerichtet durch Adsorption der Toxine an die intrazellulären Bindungsproteine. Die zytotoxische Wirkung einiger der zu entfernenden Substanzen wirkt sich ungünstig auf die Lebensdauer der Bioreaktor-Zellen aus [96]. Bei Bioreaktorsystemen, die xenogene Zellen verwenden besteht außerdem ein potentiell Risiko, Zoonosen zu übertragen, während bei der Verwendung von Hepatoma-Zelllinien ein mögliches Krebsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann [80, 97].

Der zweiten Hypothese folgend (Toxinhypothese, siehe oben) konzentrierten sich die Anstrengungen auf die ausschließliche Unterstützung der Entgiftungsfunktion, während die Synthese durch adäquate Substitution ersetzt wird. Diese Philosophie kennzeichnet größtenteils auch die Historie der Entwicklung von Leberersatzsystemen.

In den fünfziger Jahren wurde erstmals die Hämodialyse bei der Behandlung des akuten Leberversagens eingesetzt [98]. Mit dieser als Nierenersatztherapie bekannten Methode konnte man die Ammoniakspiegel senken und beobachtete auch eine temporäre Besserung der Hepatischen Enzephalopathie. Nach Einführung modernerer synthetischer Membranen mit höherem Cut-off (Durchlässigkeit durch Porengröße) anstatt der bis dahin üblichen Zellulose- und Cuprophanmembranen konnten die Ergebnisse teilweise verbessert werden [99, 100]. Ob diese Verbesserungen auf einer besseren Diffusion oder eher auf der Adsorptionsfähigkeit dieser Membranen beruhten, bleibt ungeklärt. Die Hämofiltration [101] und Hämodiafiltration [102] nutzen anstatt oder neben der Diffusion die Konvektion, um Substanzen aus dem Blut zu entfernen. Dies ermöglichte auch die Entfernung von Stoffen mittleren Molekulargewichtes.

Allerdings konnten mit all diesen Methoden fast ausschließlich wasserlösliche Substanzen entfernt werden, während proteingebundene im Blut blieben [100]. Die Entfernung des gesamten Plasmas und dessen Ersatz sollte das Problem lösen [103]. Plasmaaustausch ist auch heute noch eine der weltweit am meisten untersuchten und angewandten Entgiftungstherapien im Leberversagen [104, 105]. Trotz dieser weiten Verbreitung der unterschiedlichen Anwendungsformen des Plasmaaustausches konnte bis heute nicht deren Wirksamkeit im Sinne verbesserten Outcomes nachgewiesen werden [105]. Einerseits bleibt der Zugang zum riesigen Pool der extravaskular im Körper akkumulierten Toxine versperrt, andererseits treten bei einem Großteil der Patienten Komplikationen auf, die wahrscheinlich ihre Ursache in der Entfernung auch nützlicher Substanzen haben. Dies können Hormone, Vitamine, Wachstums- oder Gerinnungsfaktoren, Zytokine und andere sein [106].

Auf der Suche nach weiteren Möglichkeiten, die im Leberversagen akkumulierenden hydrophoben Substanzen zu entfernen, nutzte man seit den sechziger und siebziger Jahren auch die große Adsorptionsfähigkeit von Aktivkohle aus [107-109]. Nach anfänglicher Nutzung „ungeoateter“ wurde später „geoatete“ Aktivkohle verwendet. Trotz einer Verbesserung der Biokompatibilität überwogen die Nebenwirkungen wegen der nichtselektiven Adsorption die positiven Effekte [110, 111]. Ein ähnliches Bild ergab der Einsatz von Adsorberharzen. Die Entfernung von Gerinnungsfaktoren und anderen essentiellen Molekülen durch den direkten Kontakt der Adsorber mit Blut oder Plasma führte zu hypotensiven Krisen, Leukopenie, Thrombozytopenie und Blutungen [112, 113].

Um diesen direkten Kontakt mit Adsorbentien zu verhindern führte Steven Ash et al. in den achtziger und neunziger Jahren das membranbasierte BioLogic (-HD, -DT, DTPF) ein, welches eine Dialyse des Blutes gegen eine Sorbentienlösung aus Aktivkohle und Kationen-Austauscher in einem Zellulose-Plattendialysator durchführt [114-119]. BioLogic (ehemals Hemotherapies Inc., USA) war das erste von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA zugelassene Leberersatzsystem. Trotzdem konnte sich auch dieses wegen ungenügender Effektivität und der Nebeneffekte bisher nicht durchsetzen.

Die in den neunziger Jahre entwickelte Albumindialyse [120-122], später eingesetzt im so genannten MARS® Leber-Ersatzsystem (Molecular Adsorbents Recirculating System, ehemals TERAKLIN AG, Rostock/Hamburg, Deutschland, heute Gambro, Lund, Schweden), nutzt als erstes Entgiftungssystem eine biologische Komponente – das Albumin – als Sicherheitsbarriere zwischen Blut und Adsorbentien [123] und stellt mit mehr als 5000 behandelten Patienten das meistangewandte System derzeit dar.

## Albumindialyse

Mit dem Einsatz der im menschlichen Körper als universelle Transporter

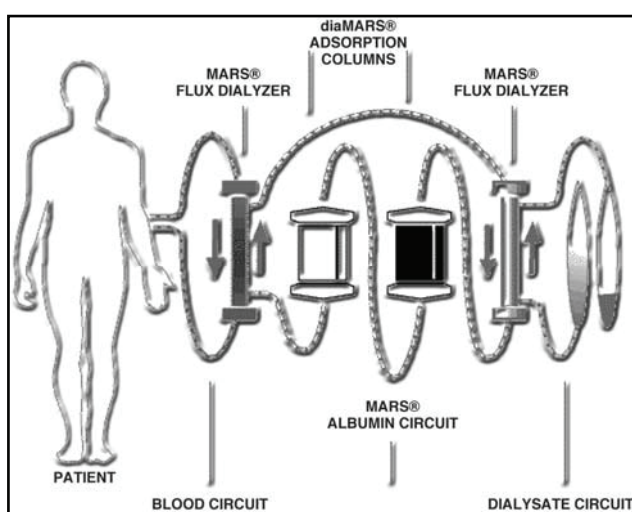


Abb. 3: Aufbau MARS®

fungierenden Albuminmoleküle im Dialysat konnte erstmals ein Entgiftungssystem mit natürlicher Selektivität entwickelt werden.

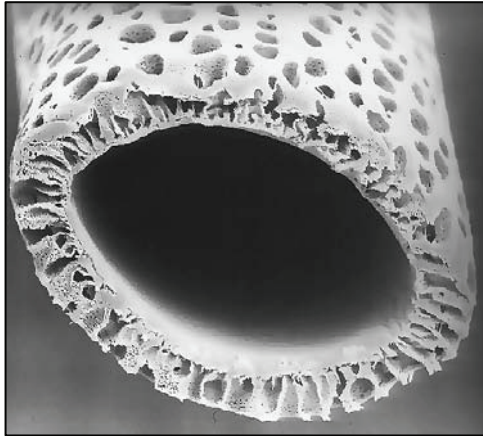
1993 stellten Stange/Mitzner und Mitarbeiter erstmals das Konzept der Albumindialyse vor [120, 121]. Mit Hilfe eines albumin-imprägnierten großporigen, aber für Albumin undurchlässigen Dialysators und eines

Albumindialysates konnte der

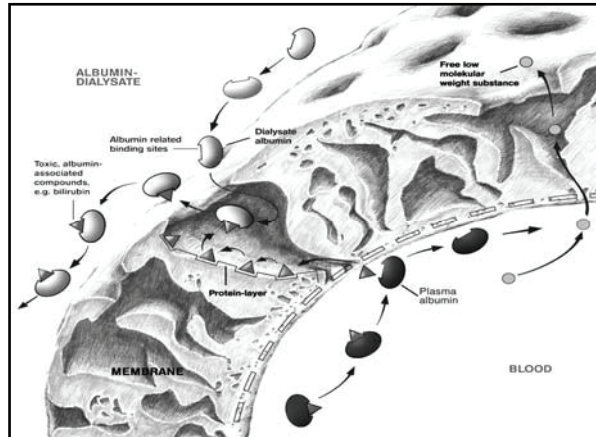
Transport von stark albumingebundenen Substanzen durch die Dialysemembran nachgewiesen werden. Die ersten klinischen Ergebnisse zur Albumindialysebehandlung wurden durch diese Rostocker Arbeitsgruppe [96, 124, 125] und andere [126-131] in den späten neunziger Jahren publiziert. Schon zu diesem Zeitpunkt wurde die Idee, das Dialysatalbumin kontinuierlich zu deligandisieren und so wieder zu verwenden, geboren [124]. Eine Form oder Interpretation dieses Konzepts wurde später als Medizinprodukt – MARS® – kommerziell verfügbar gemacht.

Der Aufbau des Systems hat sich seither nicht verändert (siehe Abb. 3). Das Patientenblut wird durch einen Hohlfaserdialysator geleitet, dessen Membran albumin-ummantelt ist und auf dessen Dialysatseite eine höherprozentiger Albuminlösung (10-20%) als Dialysat benutzt wird (Abb. 4 und 5). Dieses ist in der

Lage, sowohl kleine und mittelgroße wasserlösliche Moleküle, als auch stark hydrophobe Substanzen aufzunehmen. Da das Albumindialysat in einem geschlossenen Kreislauf zirkuliert, wird es in einem dreistufigen Prozess kontinuierlich aufgereinigt und so während der gesamten Behandlung genutzt (siehe



**Abb. 4:** Foto MARS®-Membran

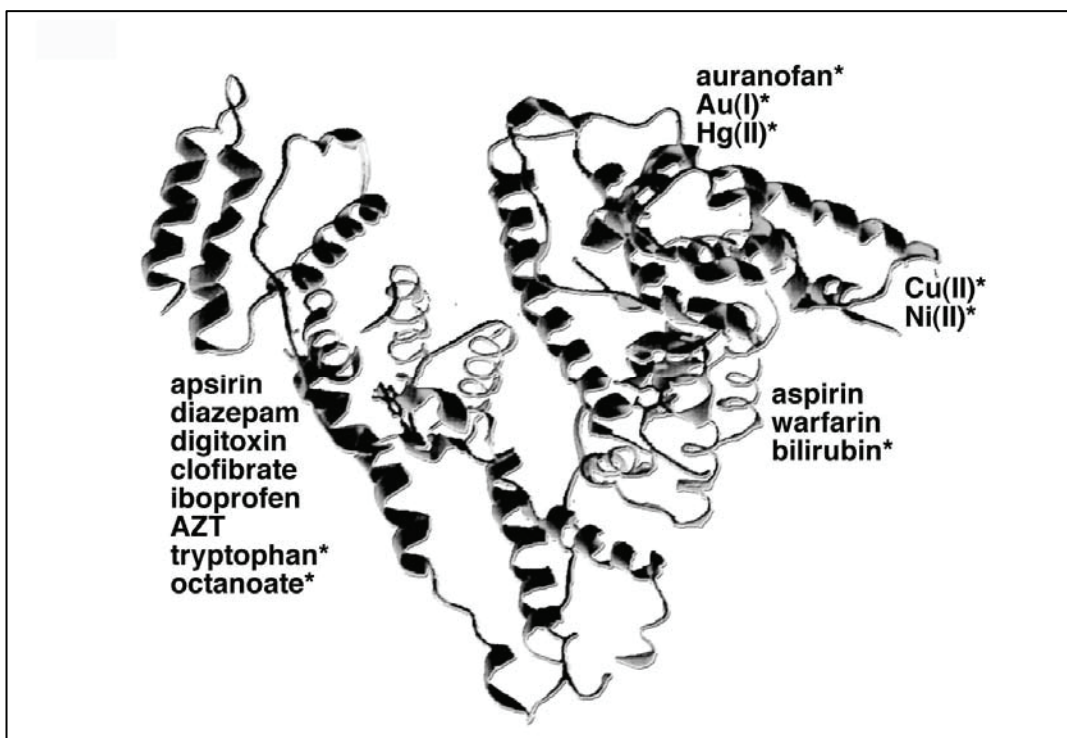


**Abb. 5:** Skizze – Stofftransport durch MARS®-Membran

Abb. 3). In der ersten Stufe wird gegen gepuffertes Bikarbonat oder eine Elektrolytlösung dialysiert oder auch filtriert, wodurch die wasserlöslichen Toxine entfernt werden. In Stufe zwei und drei werden dann die albumingebundenen Substanzen aus dem Albumindialysat entfernt. Hierzu durchfließt das Dialysat erst eine Aktivkohlesäule und danach einen Anionenaustauscher. Die aufgereinigte Albuminlösung fließt dann zurück zur MARS-Membran (siehe Abb. 3), um dem Blut erneut Toxine zu entziehen. Weltweit wurden bis 2007 an über 150 Zentren mehr als 5000 Patienten mit der MARS Therapie behandelt. Zu den häufigsten Indikationen zählen Syndrome wie Dekompensation chronischer Lebererkrankungen verschiedener Ätiologie (inkl. dekompenzierte Zirrhosen) [132-147] sowie deren Komplikationen [148, 149], Akutes Leberversagen bzw. akute Leberdysfunktion [137, 150-188], Transplantatversagen oder -dysfunktion nach Lebertransplantation [137, 146, 159, 189] [190], sekundäres Leberversagen nach Sepsis [191, 192] oder ischämischer Hepatitis [193], sowie auch Leberversagen nach leberchirurgischen Eingriffen [146, 159]. Auch relativ seltene Indikationen wie therapierefraktärer Pruritus [194-202] oder Langzeitüberbrückung bis zur Lebertransplantation [203] gehören zu den heutigen Anwendungsgebieten.

## Albumin

Humanes Serumalbumin wird seit ca. 100 Jahren in der Medizin eingesetzt, erstmals durch Militärmediziner bei Soldaten mit hohen Blutverlusten durch Kriegsverletzungen [204]. Die Bedeutung des 66-kD-Plasmaproteins (Abb. 6), welches einen Anteil von ungefähr 50% am Gesamt-Plasmaprotein einnimmt, und dessen Eigenschaften wurden dabei lange Zeit unterschätzt und hauptsächlich auf die Fähigkeit reduziert, den onkotischen Druck im Gefäßsystem aufrechtzuerhalten. Hochinteressante Ergebnisse zu weiteren Eigenschaften des Albumin wurden seit den 1980ern publiziert [205]. Neben dem bekannten Einsatz als Plasma-Expander wurde die therapeutische Nutzung als „Toxinbinder“ und als Radikalfänger (Sauerstoff- und sauerstofffreie Radikale) von den Wissenschaftlern vorgeschlagen [205-207]. Außerdem wurde die Bedeutung des Albumins für die Regulation der Plasmakonzentration verschiedener Substanzen, für die Koagulation sowie für die Mikrogefäßpermeabilität [208] hervorgehoben. Die meisten dieser hochwichtigen Erkenntnisse hatten bisher allerdings wenig Einfluss auf die klinische Praxis. Selbst



**Abb. 6:** Albuminmolekül mit Bindungsstellen

bemerkenswerte klinische Studienergebnisse, bei denen Albumin zusätzlich zu verschiedenen Substanzen gegeben wurde und kontrollierte Untersuchungen, die die Überlegenheit des Albumins gegenüber anderen Plasma-Expandern zeigten,

konnten diese neuen Erkenntnisse nicht durchsetzen [209, 210]. Auch heute noch ist nicht klar, ob die guten Ergebnisse beim Einsatz von Albumin nur auf den Volumeneffekt oder auch auf die Bindungsfähigkeiten zurückzuführen sind.

Trotz dieser Schwierigkeiten wird immer klarer, dass Albumin eine herausragende Rolle bei der Aufrechterhaltung biologischer Gleichgewichte und dem inneren Milieu unter pathologischen Bedingungen spielt, und dass es möglicherweise in Krisensituationen lebensrettende Funktionen im menschlichen Körper erfüllt [205].



## **Aufgabenstellung**

Ziel dieser Studie ist die Beschreibung und Bewertung des Einflusses von Flussmanipulationen auf den transmembranen Transport von albumingebundenen Substanzen bei der Albumindialyse.

Die genauen Mechanismen der Albumindialyse sind bisher nicht beschrieben; bisherige Modelle lassen eine genaue Beschreibung der Transporteffektivität noch nicht zu [121, 123, 124, 211-213].

Für die Bewertung der Transporteffektivität soll deshalb mit den erhobenen Daten ein allgemeines Modell aufgestellt werden, welches eine einfache Beurteilung der Effektivität des transmembranen Transportes erlaubt.

Grundlage der Überlegungen zu den Flussmodulationen ist, durch Turbulenzen bzw. alternierende Volumenverschiebung zwischen den Kompartimenten beidseits der Membran die Bildung einer Proteinschicht [214], des so genannten „Second layer“ – bekannt aus der Dialyse – , zu verhindern bzw. durch die verbesserte Durchspülung der Membranseiten den Toxintransport zwischen den Albuminmolekülen des Plasmas und den Molekülen im Dialysat zu erleichtern.

Ein Einfluss durch Verschiebung des Albuminpools wird durch die Charakteristik der Membranen verhindert; der Einfluss durch Konvektion auf den zu untersuchenden Transport wurde durch frühere Studien ausgeschlossen [211].



## **Material und Methoden**

### **Versuchsplanung**

Es wurde der einfachste mögliche Versuchsaufbau gewählt (geschlossenes 2-Kreis-System ohne Toxinzu- oder -abfuhr), um die Interpretierbarkeit der gewonnenen Ergebnisse durch eine niedrige Fehlerwahrscheinlichkeit zu erhöhen.

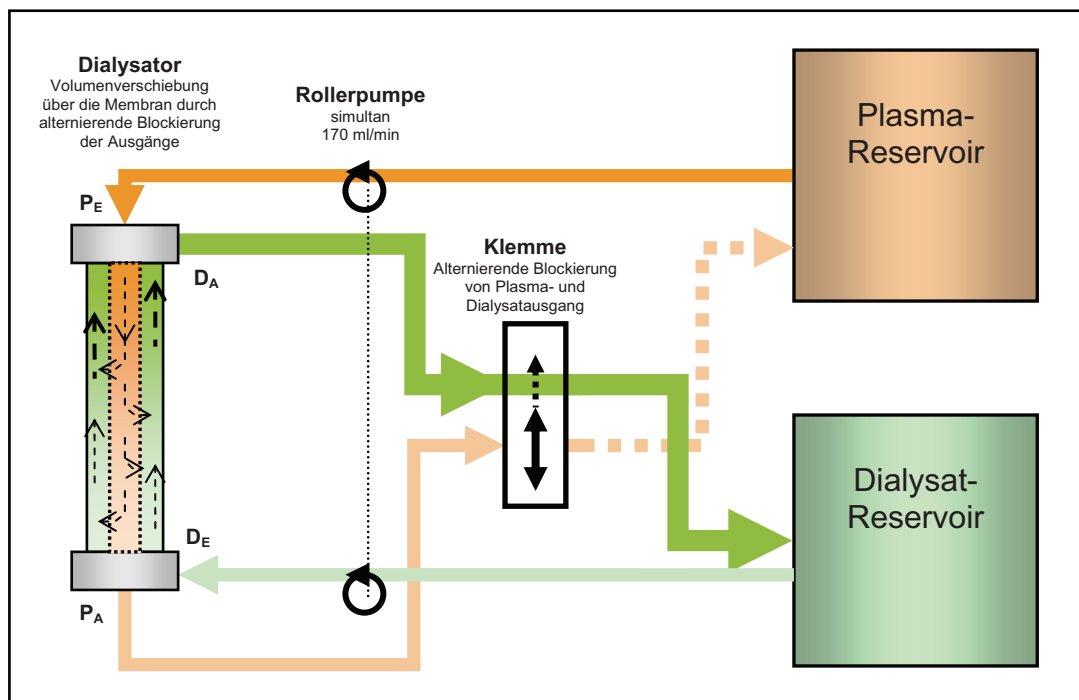
Außerdem wurden für die verschiedenen Versuchsreihen Plasmapools verwendet.

Die Hohlfasermembranen der verwendeten Dialysatoren basieren auf zwei unterschiedlichen Materialien – Polyamid und Polysulfon. Um die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse für die Albumindialyse sicherzustellen, sollten beide Membranarten in ansonsten vergleichbaren Dialysatoren untersucht werden.

Die Flussmodulation mittels alternierender Volumenverschiebung zwischen den Kompartimenten wurde durch wechselnde Blockierung des Plasma- und Dialysat-Abflusses aus dem Dialysator erzeugt. Die Zeitspanne der Abflussblockierung wurde zwischen den verschiedenen Versuchen variiert, um den Einfluss des jeweils „verschobenen“ Volumens bzw. der Zeit zu untersuchen. Zum Vergleich wurden Experimente ohne Flussmodulation durchgeführt.

## Experimenteller Aufbau

Der einfachste zu verwendende Versuchsaufbau zur Untersuchung der Transportkinetik hydrophober Substanzen bei der Albumindialyse ist ein geschlossenes Zwei-Kreislauf-System (Abb. 7). Hierbei repräsentiert ein Plasma-Kreislauf das Blutkompartiment des Patienten, während der zweite Kreislauf das Dialysat enthält. Anders als beim bekannten MARS® System wird das Dialysat nicht gereinigt, weder von wasserlöslichen Molekülen durch einen zusätzlichen Dialysekreislauf, noch von albumingebundenen Substanzen durch Adsorbersäulen.



**Abb. 7:** Experimenteller Aufbau: Geschlossenes 2-Kreis-Modell mit alternierender Blockierung des Plasma- bzw. Dialysatausganges; Plasma orange, Dialysat grün;  
 $P_E$  Plasmaeingang,  $P_A$  Plasmaausgang,  $D_E$  Dialysateingang,  $D_A$  Dialysatausgang

Die beiden geschlossenen Kreisläufe sind durch die semipermeable Albumindialyse-Membran miteinander verbunden und enthalten je ein Reservoir mit der jeweiligen Flüssigkeit.

Für die Studie wurden die kommerziell verfügbaren Dialysatoren P21S (Gambro, Lund, Schweden) – Versuchsreihe I – und Superflux F800S (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) – Versuchsreihe II – verwendet, die Polyamid- bzw. Polysulfon-Membranen enthalten.

Sowohl Plasma als auch Dialysat zirkulieren in allen Experimenten, angetrieben durch ein und dieselbe Schlauch-Präzisionsrollerpumpe (ISMATEC, Glattbrugg,

Schweiz), mit 170 ml/min. Die Pumpe wurde zwischen Vorratsgefäßen und Dialysator positioniert.

Die alternierende Blockierung der Dialysator-Ausgänge (siehe Abb. 7) zur Erzeugung der Flussmodulation wurde durch eine automatische zeitregelbare Klemme durchgeführt. Die benutzten Blockierzeiten waren 0 / 1 / 3 / 5 / 7 und 10 Sekunden, was bei der benutzten Flussrate einer theoretischen Volumenverschiebung von 0 / 2.8 / 8.5 / 14.2 / 19.8 und 28.3 Milliliter entspricht.

### **Versuchsvorbereitung und -durchführung**

Zur Simulation des Patientenkreislaufes wurde Fresh Frozen Plasma benutzt, welches je nach Verfügbarkeit für einzelne Pools mit isotonischer Natriumchloridlösung aufgefüllt werden musste. Humanes Frischplasma wurde mit den Markersubstanzen Bromsulfalein (BSP) (Sigma) und unkonjugiertem Bilirubin (Sigma), Heparin (1000 IU/L) und isotonischer Kochsalzlösung versetzt und auf einen pH von exakt 7.4 eingestellt. Ab dem Zeitpunkt der Bilirubinzugabe wurde mit lichtgeschützten Gefäßen gearbeitet; alle Proben wurden immer lichtgeschützt.

Nach Fertigstellung des Plasmapools wurde dieser portioniert und bei – 20° Celsius bis zum jeweiligen Versuch aufbewahrt. Vierundzwanzig Stunden vor geplantem Versuchsbeginn wurden die Plasmaportionen bei Zimmertemperatur lichtgeschützt aufgetaut. Unmittelbar vor dem Versuch wurde nochmals der pH-Wert auf 7.4 eingestellt. Innerhalb einer Versuchsserie wurde nur ein Plasmaansatz verwendet.

Das Albumindialysat wurde vor jedem Experiment hergestellt. Dazu wurde handelsübliches 20%iges humanes Serumalbumin (Baxter) und isotone Natriumchloridlösung benutzt.

Die Plasmakreislauf und die zugehörige Seite des Dialysators wurden zuerst befüllt. Dazu wurden Zu- und Abfluss der Dialysatseite unmittelbar vor bzw. nach dem Dialysator abgeklemmt, um einen Flüssigkeitsübertritt über die Membran in das andere Kompartiment zu minimieren. Das gleiche Prozedere folgte für die Dialysatseite. Es wurde empfohlen, unmittelbar vor dem eigentlichen Experimentbeginn beide Flüssigkeiten 20-30 Minuten zirkulieren zu lassen, um eventuelle Fehler durch Toxin-Adsorption der Schlauchsysteme und der Membran

zu vermeiden. Außerdem sollte durch das Zirkulieren des Albumindialysats die Membran durch Albuminanlagerung zum Stofftransport vorbereitet werden. Erst danach wurde das Experiment gestartet und nach 120 Minuten beendet.

Zu jedem Messzeitpunkt wurden aus dem Plasma- und Dialysatkreislauf jeweils 2 ml Flüssigkeit vor und nach dem Dialysator abgenommen und in je zwei Proben aufgeteilt, um Doppelmessungen zu ermöglichen. Im Weiteren wird jeweils von Plasma-Eingang ( $P_E$ ), Plasma-Ausgang ( $P_A$ ), Dialysat-Eingang ( $D_E$ ) und Dialysat-Ausgang ( $D_A$ ) gesprochen (siehe auch Abb. 7).

Die Messzeiten waren 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten. Außerdem wurden Proben vor dem Befüllen des Systems genommen, deren Ergebnisse im Weiteren mit (-30 min) als Zeitangabe gekennzeichnet sind.

Es wurden zu jedem Messzeitpunkt an jeder Messstelle die Konzentrationen von Albumin, BSP und Bilirubin bestimmt.

### **Versuchsauswertung**

Die Auswertung bisheriger Studien zum Stofftransport bei Albumindialyse basierte im Wesentlichen auf der Bewertung von Konzentrationsverläufen der jeweiligen Substanzen bzw. der relativen Konzentration im Plasma und im Dialysat, sowie der Berechnung der Clearance und der Dialysance.

Diese Methodik sollte in der vorliegenden Arbeit als Basis der Bewertung übernommen werden. Ziel war allerdings, wie in der Aufgabenstellung erwähnt, aufbauend auf einem neuen den Prozess beschreibenden Modell zu einer eindeutigeren Bewertung der Transporteffektivität über die Membran zu kommen.

Die Anwendung der Dialysance zur Bewertung der transmembranen Stofftransporte in früheren Studien basiert auf der Annahme, dass es sich bei diesen um diffusive Prozesse handele. Die Beteiligung konvektiver Mechanismen wurde in früheren Studien ausgeschlossen [211].

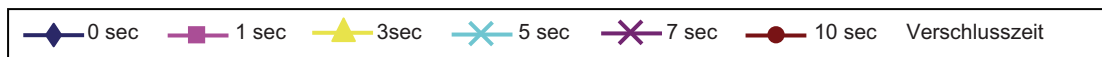
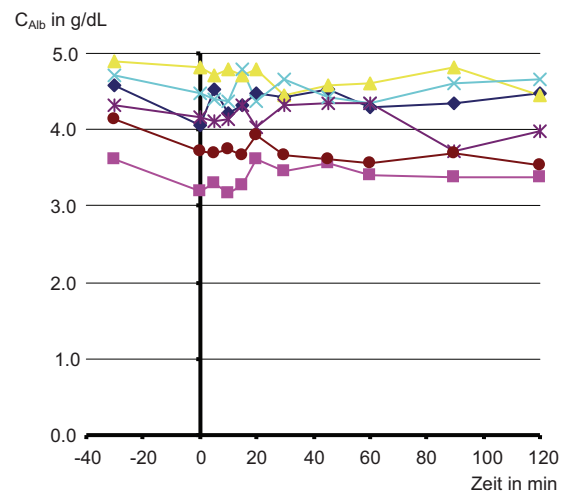
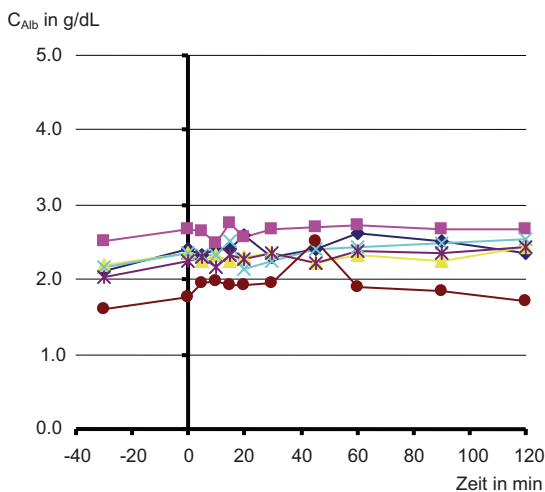
## Ergebnisse

Im Ergebnisteil werden zur Darstellung der wichtigen Daten teilweise nur Diagramme einer Versuchsreihe oder eines Experiments beispielhaft verwendet. Die vollständige Visualisierung der Daten aller Experimente sind im Anhang A, die zu den Versuchen gehörenden Wertetabellen im Anhang B zu finden. Im Einzelfall wird auf die zugehörigen Abbildungen im Anhang hingewiesen.

### Albuminkonzentrationen

Die Albuminkonzentrationen (Abb. 8 u. 9) blieben in allen Experimenten zwischen  $t_0$  und  $t_{120}$  sowohl im Plasma als auch im Dialysat konstant.

In beiden Versuchsreihen kam es zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Albuminkonzentration im Plasma bzw. einer Verringerung im Dialysat zwischen Messpunkt  $t_{-30}$  und  $t_0$ , also vor den eigentlichen Experimenten.



### **Substrat-Konzentrationen und Clearances**

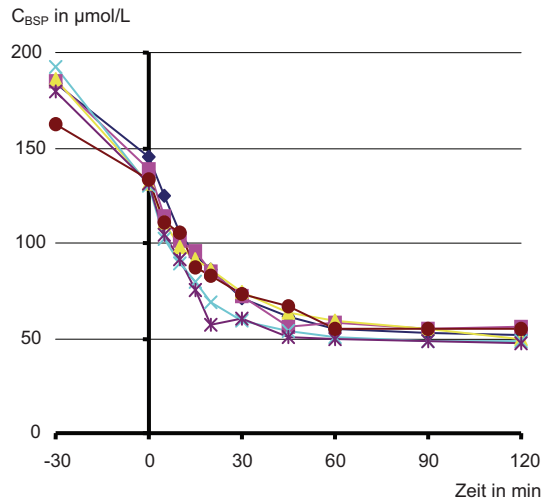
Die Bewertung des Einflusses von Flussmanipulationen auf die Effektivität der Albumindialyse mit Hilfe der Dialysance, wie sie zur Bewertung von diffusiven Vorgängen Anwendung findet, wurde vermieden, da die Transportvorgänge durch die Proteinbindung der Substrate nicht ausschließlich auf Diffusion beruhen können.

Des Weiteren sind durch die alternierende Volumenverschiebung Verdünnungseffekte am Plasma- bzw. Dialysat-Ausgang zu erwarten. Aus diesem Grunde sollte die Auswertung gänzlich auf Konzentrationskurven der Modellschubstanzen und den entsprechenden Clearances basieren.

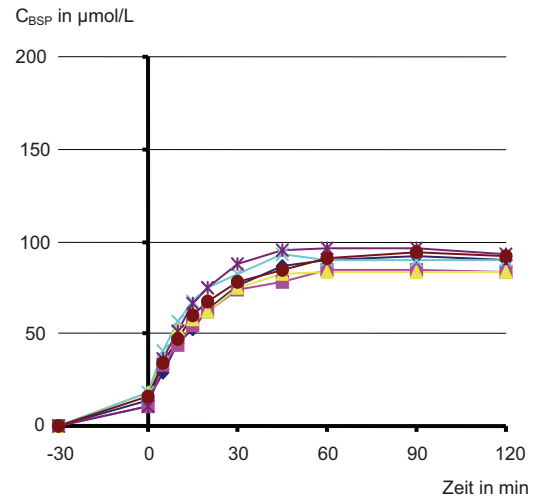
Zur Berechnung und Auswertung wurden die an den Dialysator-Eingängen gewonnenen Proben genutzt, da diese zu jedem Zeitpunkt die Stoffkonzentrationen des Reservoirs des jeweiligen Kreislaufes repräsentierten. Plasma und Dialysat wird direkt aus den gut durchmischten Flüssigkeitsreservoirs zu den Dialysator-Eingängen gepumpt, die Flussmanipulationen haben hier keinen Einfluss im Sinne von Verdünnungseffekten.

### Substratkonzentrationen:

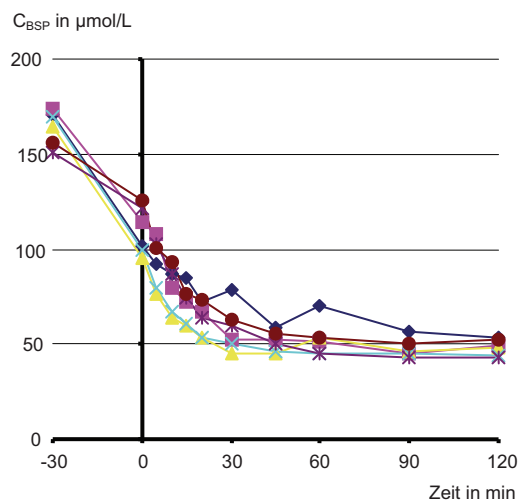
In den Abbildungen 10 bis 13 sind die Konzentrationskurven für BSP im Plasma und Dialysat dargestellt (Versuchsreihe I, P21S und Versuchsreihe II, SUPERFLUX).



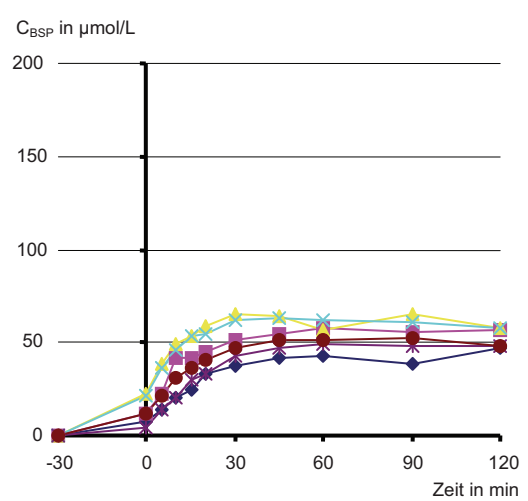
**Abb. 10:** BSP-Konzentration im Plasma; VR I, P21S



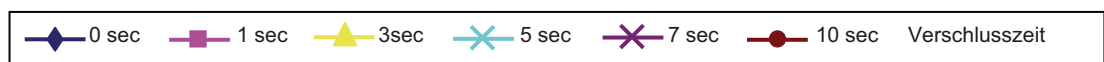
**Abb. 11:** BSP-Konzentration im Dialysat; VR I, P21S



**Abb. 12:** BSP-Konzentration im Plasma; VR II, SF



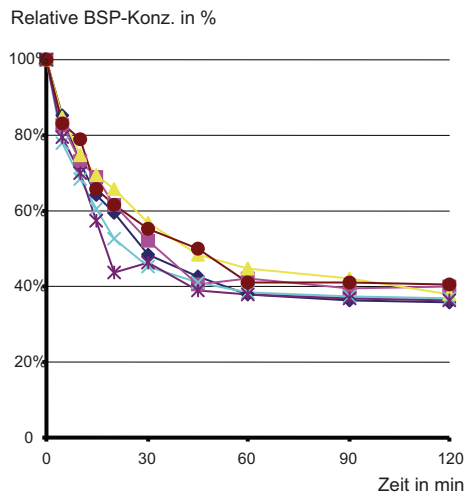
**Abb. 13:** BSP-Konzentration im Dialysat; VR II, SF



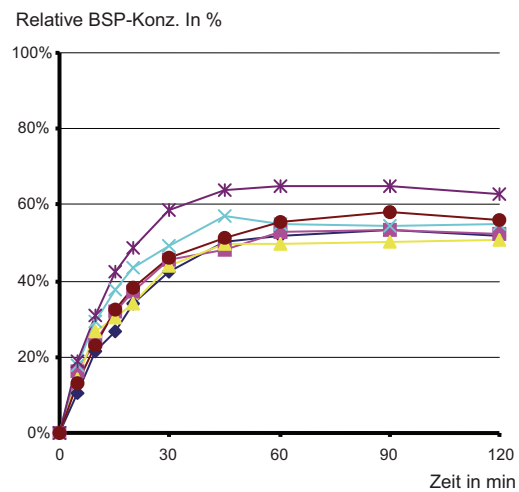
Die BSP-Konzentrationsverläufe in Plasma und Dialysat zwischen den Einzelerperimenten unterscheiden sich bei beiden Versuchsreihen wenig; eine Bewertung zur Transporteffektivität ist nicht möglich.

(Siehe auch die Bilirubin-Konzentrationsverläufe Abb. A03 bis A06 im Anhang A)

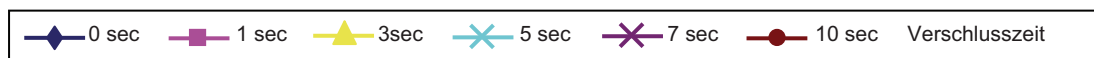
Die BSP-Konzentrationen der einzelnen Experimente differieren zum Zeitpunkt 0, dem eigentlichen Versuchsbeginn. Um diese Einflussquelle auszuschließen, wurde der relative Konzentrationsabfall im Plasma bzw. der relative Konzentrationsanstieg im Dialysat bezogen auf die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt 0 berechnet (Abb. 14/15).



**Abb. 14:** Relative BSP-Konzentration im Plasma, bezogen auf  $t_0$  im Plasma; VR I, P21S



**Abb. 15:** Relative BSP-Konzentration im Dialysat, bezogen auf  $t_0$  im Plasma; VR I, P21S





### Clearances:

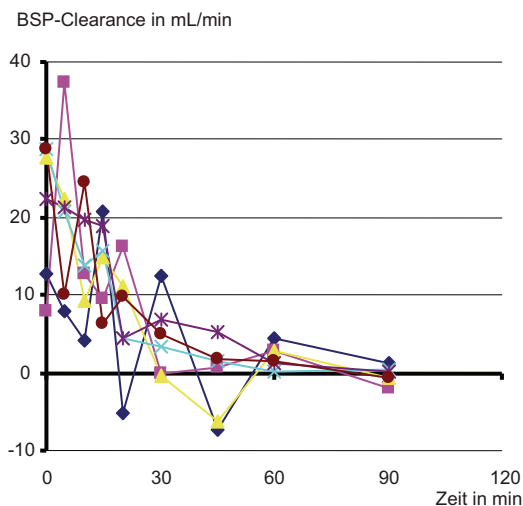
Die Clearances wurden berechnet als Verhältnis der aus dem Plasma entfernten Stoffmenge zur Fläche unter der Konzentrationskurve:

$$K = \frac{m_{PIEI}(t)}{AUC_{Cpl}(t)}$$

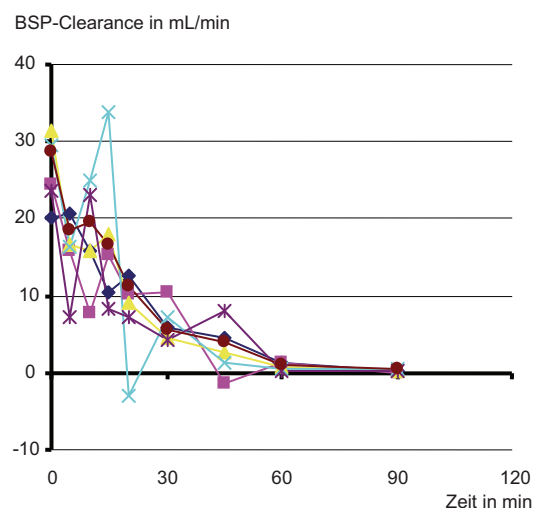
K = Clearance  
 $m_{PIEI}$  = aus Plasma eliminierte Stoffmenge  
 $AUC_{Cpl}$  = Area under the curve Plasmakonzentration  
 t = Zeit

Die großen Schwankungen der berechneten Clearances zwischen den einzelnen Messpunkten lassen keine eindeutige Bewertung der Effektivität des Stofftransportes über die Membran zu (Abb. 16 u. 17). Die Kurvenverläufe der Clearance-Werte während der einzelnen Experimente lassen sich durch die Gleichungen in Tab. 1 beschreiben.

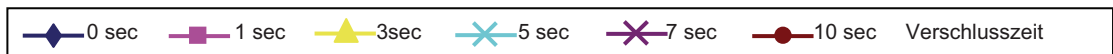
Die größten BSP-Konzentrationsänderungen im Plasma fanden in allen Experimenten in den ersten 20 Minuten statt (siehe Abb. 10-13). Die durchschnittlichen BSP-Clearances während dieses Zeitraumes sind in Abb. 18 und 19 dargestellt. Die jeweiligen Darstellungen für die Bilirubin-Entfernung befinden sich im Anhang A.



**Abb. 16:** BSP-Clearance; VR I, P21S

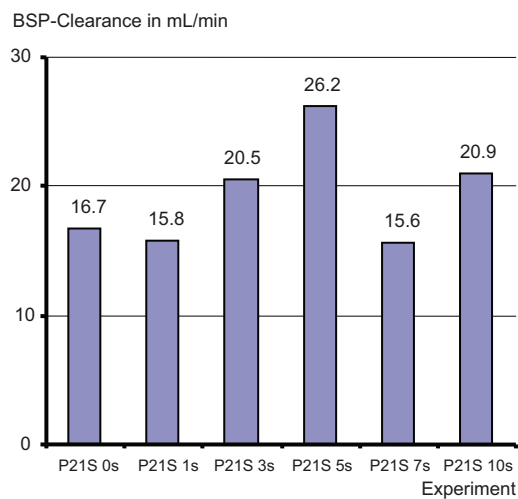


**Abb. 17:** BSP-Clearance; VR II, SUPERFLUX

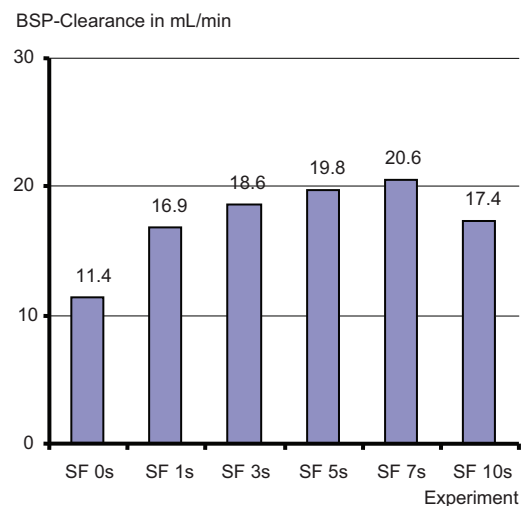


Experiment	Gleichung	r-Wert	Experiment	Gleichung	r-Wert
Verschlusszeit	(Curve fitting)	Korrelation	Verschlusszeit	(Curve fitting)	Korrelation
P21S 0s	$y = -3,08 \ln(x) + 18,1$	0,81	SF 0s	$y = -1,81 \ln(x) + 10,3$	0,41
P21S 1s	$y = -3,63 \ln(x) + 18,6$	0,88	SF 1s	$y = -2,05 \ln(x) + 14,8$	0,35
P21S 3s	$y = -4,76 \ln(x) + 23,3$	0,94	SF 3s	$y = -4,72 \ln(x) + 21,1$	0,85
P21S 5s	$y = -4,63 \ln(x) + 24,2$	0,67	SF 5s	$y = -4,63 \ln(x) + 21,8$	0,91
P21S 7s	$y = -3,32 \ln(x) + 17,7$	0,78	SF 7s	$y = -3,49 \ln(x) + 20,1$	0,77
P21S 10s	$y = -4,34 \ln(x) + 22,9$	0,91	SF 10s	$y = -4,32 \ln(x) + 20,7$	0,85

**Tab. 1:** Funktionen des natürlichen Logarithmus beschreiben mit z.T. sehr hoher Genauigkeit die BSP-Clearance-Kurven in allen Experimenten beider Versuchsreihen



**Abb. 18:** Durchschnittliche BSP-Clearance im Zeitraum  $t_0$  bis  $t_{20}$ ; Versuchsreihe I, P21S



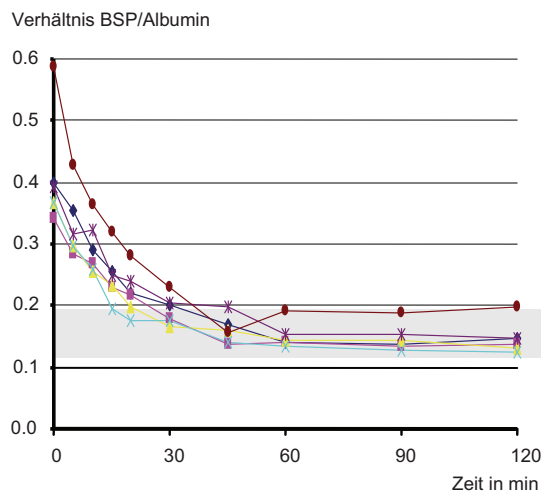
**Abb. 19:** Durchschnittliche BSP-Clearance im Zeitraum  $t_0$  bis  $t_{20}$ ; Versuchsreihe II, SUPERFLUX

## Albuminbeladung und Stofftransport

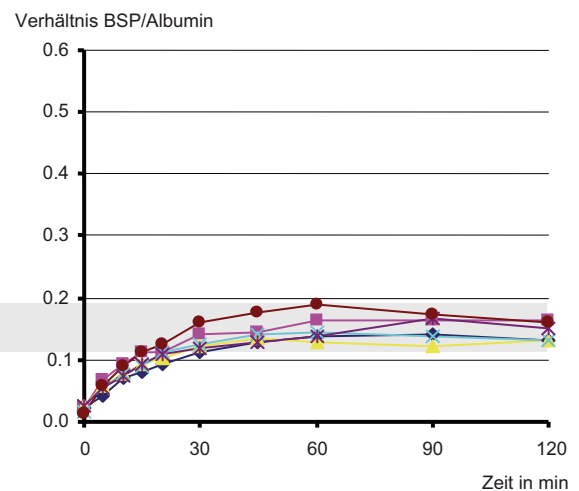
### Albuminbeladung:

Die Ergebnisse der Clearance-Berechnungen zeigen nicht eindeutig, in welchen Experimenten die größte Transporteffektivität besteht.

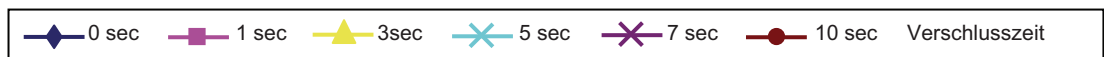
In früheren Studien wurde zur Bewertung ähnlicher in-vitro-Experimente auch die Albuminbeladung (bzw. das molare Verhältnis Substrat/Albumin) herangezogen, um den Einfluss der variierenden Albuminkonzentration zwischen den einzelnen Versuchen auf die Substratkonzentration zu neutralisieren. In den Abb. 20 und 21 ist das molare Verhältnis BSP/Albumin für Plasma und Dialysat der ersten Versuchsreihe dargestellt. Die molaren Verhältnisse Bilirubin/Albumin sowie die Kurven der zweiten Versuchsreihe sind im Anhang A zu finden.



**Abb. 20:** Albuminbeladung im Plasma:  
Molares Verhältnis BSP/Albumin; Versuchsreihe I, P21S



**Abb. 21:** Albuminbeladung im Dialysat:  
Molares Verhältnis BSP/Albumin; Versuchsreihe I, P21S



## Stofftransport

Das unterschiedliche Erscheinungsbild zwischen Konzentrationsabfall auf der Plasmaseite und Konzentrationsanstieg auf der Dialysatseite trotz gleicher Volumina (siehe Abb. 10-13) führten zu der Überlegung, den Stofftransport aus dem Plasma vom Stofftransport in das Dialysat generell zu unterscheiden. Der Vergleich der aus dem Plasma und in das Dialysat transportierten Stoffmengen zeigte, dass hier ein starkes Missverhältnis vorliegt (Abb. 22 und 23).

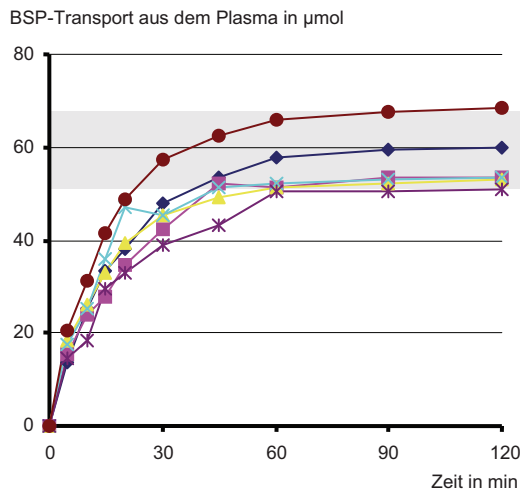


Abb. 22: Aus dem Plasma transportierte Stoffmenge BSP

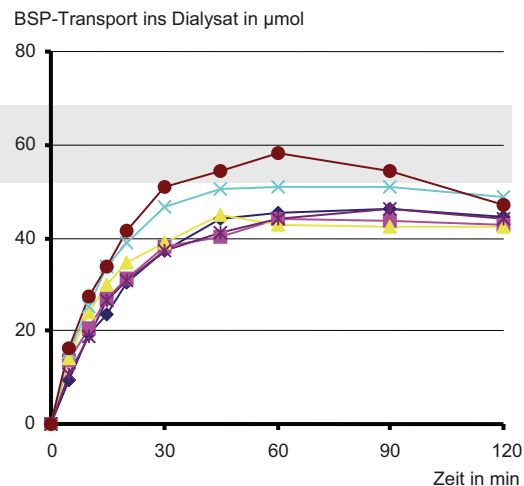
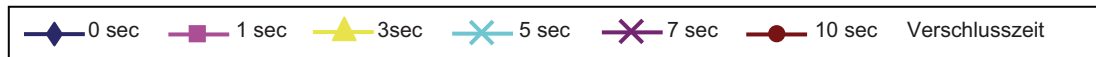


Abb. 23: In das Dialysat transportierte Stoffmenge BSP



In beiden Versuchsreihen konnte bestätigt werden, dass der Stofftransport aus dem Plasma über die Gesamtzeit signifikant (Versuchsreihe I  $p=0,0006$ ; Versuchsreihe II  $p=0,0003$ ) höher war als der Stofftransport ins Dialysat (Abb. 24/25).

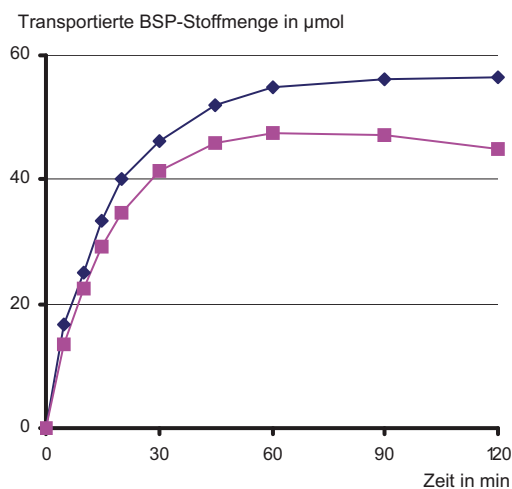


Abb. 24: Mittlerer BSP-Transport aus dem Plasma (Diamonds) ins Dialysat (Quadrate); Versuchsreihe I, P21S

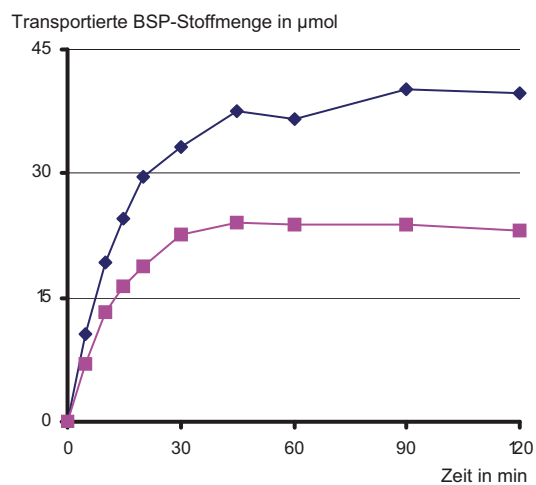
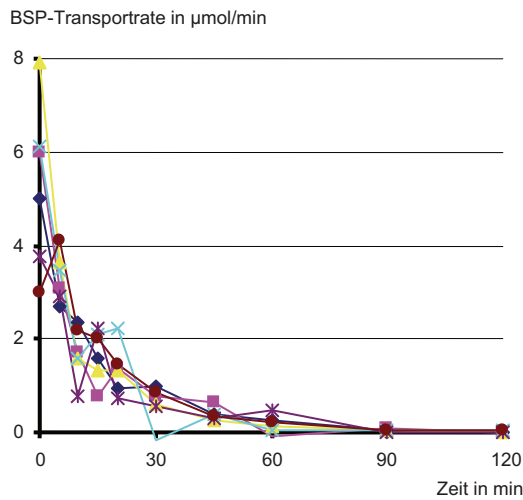
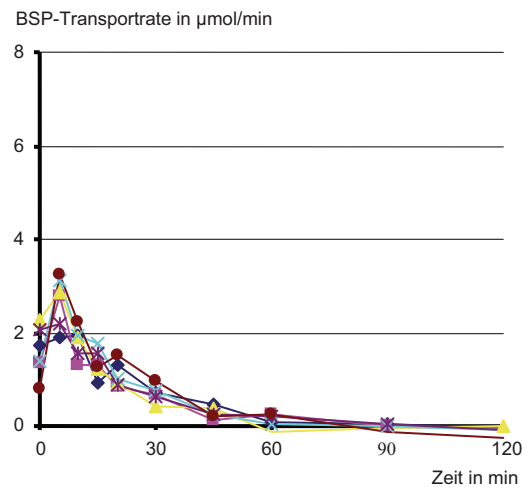


Abb. 25: Mittlerer BSP-Transport aus dem Plasma (Diamonds) ins Dialysat (Quadrate); Versuchsreihe II, SUPERFLUX

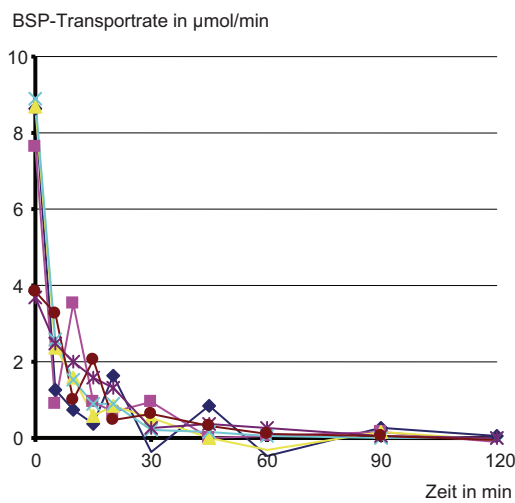
Aus den Stoffmengen wurde die pro Minute aus dem Plasma und ins Dialysat transportierte Menge, die Transportrate, berechnet (Abb. 27-30).



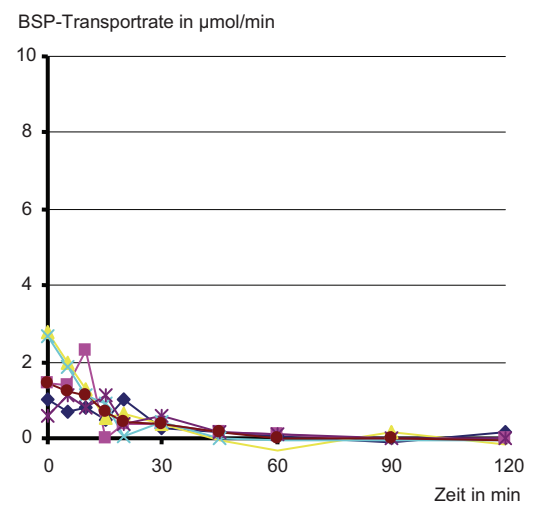
**Abb. 27:** BSP-Transportrate aus dem Plasma;  
Versuchsreihe I, P21S



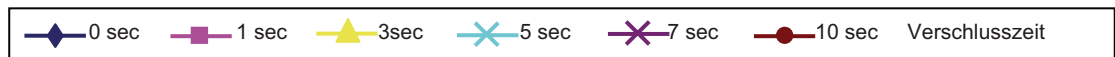
**Abb. 28:** BSP-Transportrate in das Dialysat;  
Versuchsreihe I, P21S



**Abb. 29:** BSP-Transportrate aus dem Plasma;  
Versuchsreihe II, SUPERFLUX



**Abb. 30:** BSP-Transportrate in das Dialysat;  
Versuchsreihe II, SUPERFLUX



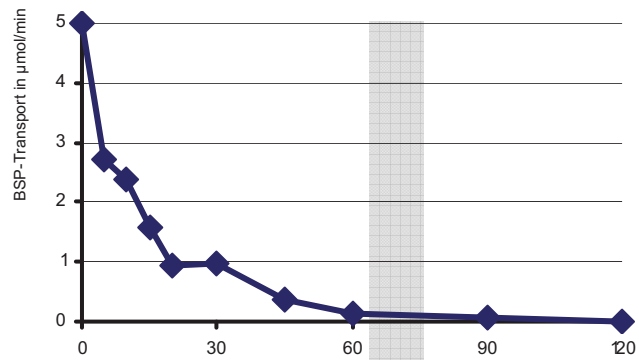
## Gradient

Der Nettostofftransport von Substrat über die Membran sinkt nach einer bestimmten Zeit für BSP in allen Experimenten auf Null. Das setzt voraus, dass der den Transport antreibende Gradient verschwindet. In den Abb. 31a-d wird anhand Experiment 1 der Versuchsreihe I (P21S, keine Flussmanipulation) gezeigt, dass zum Zeitpunkt des Verschwindens des BSP-Nettotransportes zwar ein Konzentrationsunterschied zwischen Plasma und Dialysat besteht, das Verhältnis zwischen Substrat und Trägermolekül (BSP und Albumin) ist allerdings ausgeglichen.

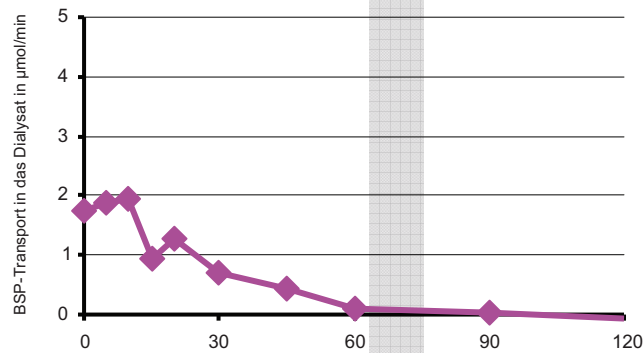
Um die Abhängigkeit des Transportes über die Membran von möglichen Gradienten darzustellen, wurde die BSP-Transportrate (aus dem Plasma) jeweils über Konzentrationsgradienten (Konzentration Plasma minus Konzentration Dialysat) und dem Gradienten der molaren Verhältnisse (Molares Verhältnis Plasma minus molares Verhältnis Dialysat) aufgetragen (siehe Abb. 32a/b).

Abb. 32a zeigt, dass ein gleichgerichteter Stofftransport selbst bei Umkehr des Konzentrationsgefälles bestehen bleibt. Währenddessen zeigt Abb. 32b einen linearen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Gradient des molaren Verhältnisses von BSP und Albumin und dem Substanztransport über die Membran. Die entsprechenden Kurven dieses letzteren Zusammenhanges für die anderen Experimente der Versuchsreihe I sind in den Abb. 33a-33f zu finden (Versuchsreihe II im Anhang A).

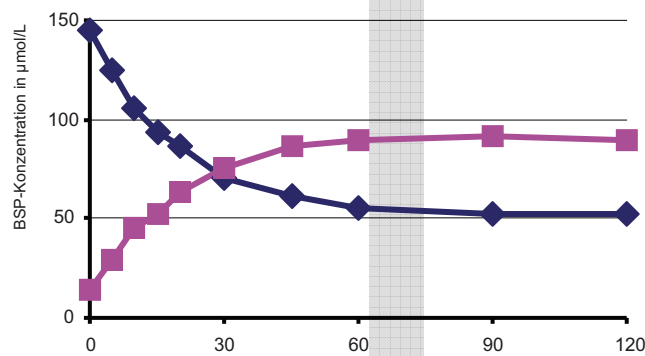
Die Gleichungen der Kurven, die die Ergebnisse am besten repräsentieren sind in Tabelle 2 zu finden. Da es sich um einen linearen Zusammenhang handelt, repräsentiert der Anstieg die Effektivität des transmembranen Stofftransportes. Dies ist in den Abbildungen 34 und 35 grafisch dargestellt.



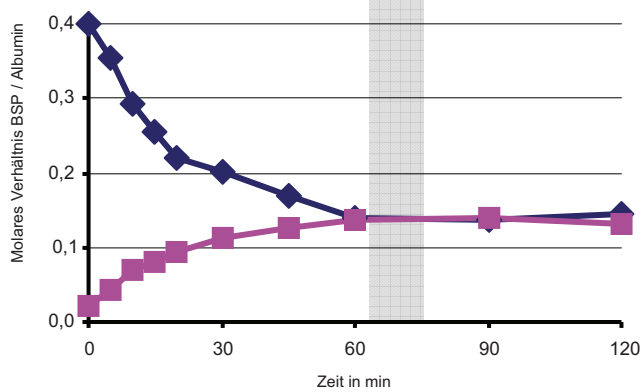
**Abb. 31a:** BSP-Transport aus dem Plasma;  
Exp.1, Versuchsreihe I, P21S



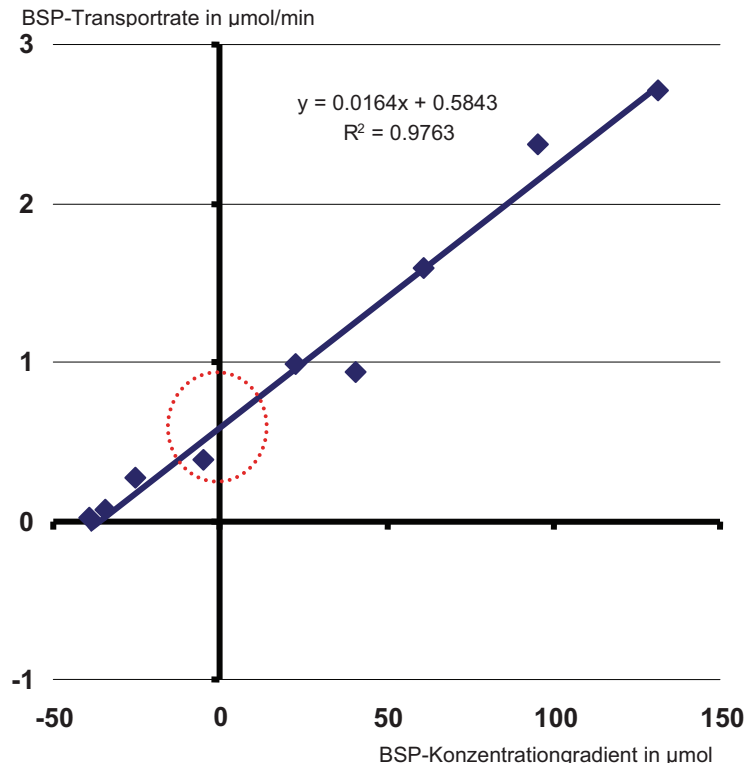
**Abb. 31b:** BSP-Transport in das Dialysat;  
Exp.1, Versuchsreihe I, P21S



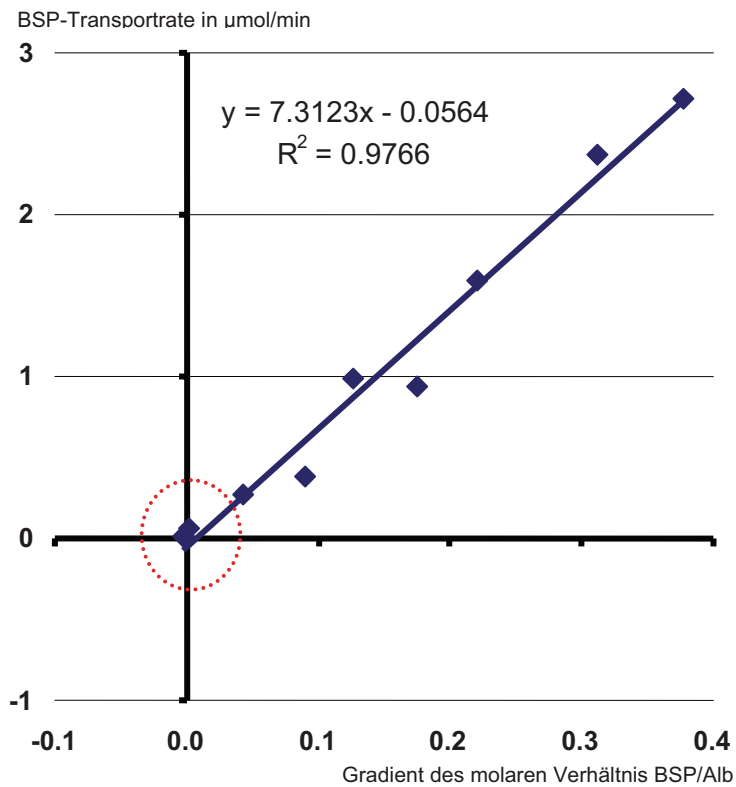
**Abb. 31c:** BSP-Konzentration in Plasma  
und Dialysat; Exp.1, Versuchsreihe I, P21S



**Abb. 31d:** Molares Verhältnis BSP/Albumin  
in Plasma und Dialysat;  
Exp.1, Versuchsreihe I, P21S

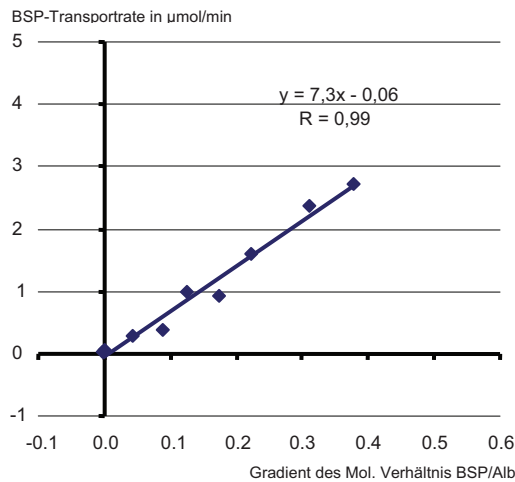


**Abb. 32a:** BSP-Transportrate aus dem Plasma als Funktion des BSP-Konzentrationsgradienten  
Experiment 1, Versuchsreihe I, P21S

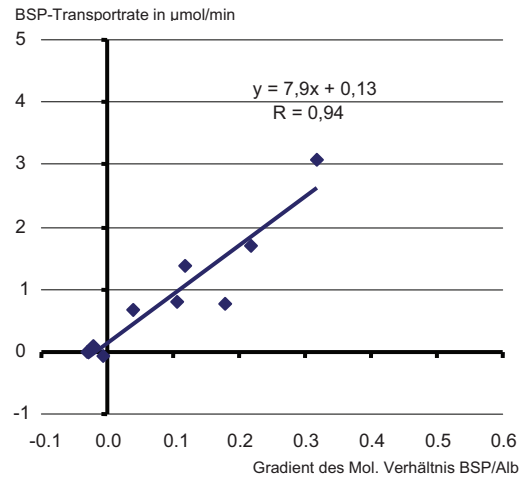


**Abb. 32b:** BSP-Transportrate aus dem Plasma als Funktion des Gradienten des molaren Verhältnisses von BSP und Albumin  
Experiment 1, Versuchsreihe I, P21S

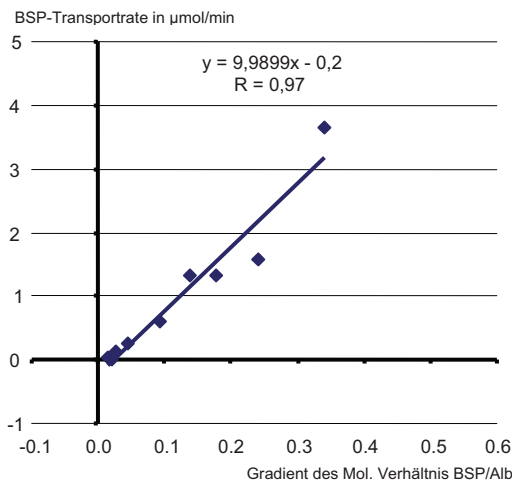




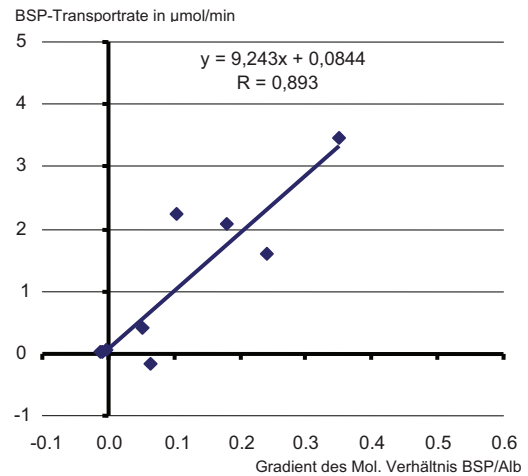
**Abb. 33a:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis;  
Experiment 1 (0 sec.), Versuchsreihe I, P21S



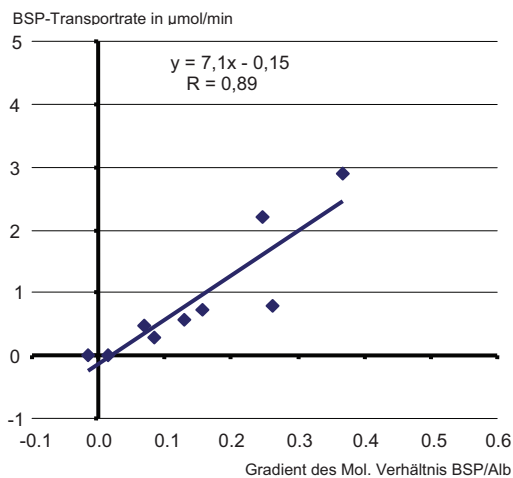
**Abb. 33b:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis;  
Experiment 2 (1 sec.), Versuchsreihe I, P21S



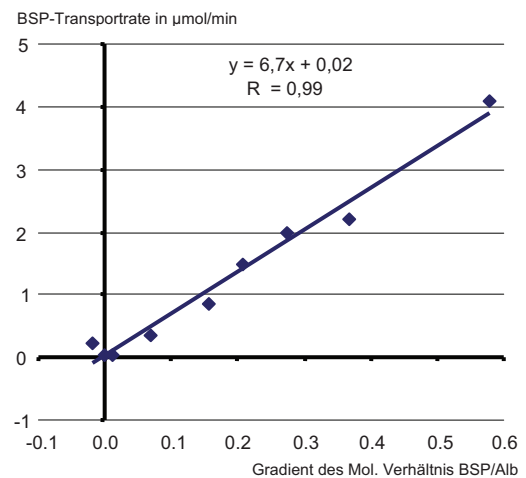
**Abb. 33c:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis;  
Experiment 3 (3 sec.), Versuchsreihe I, P21S



**Abb. 33d:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis;  
Experiment 4 (5 sec.), Versuchsreihe I, P21S



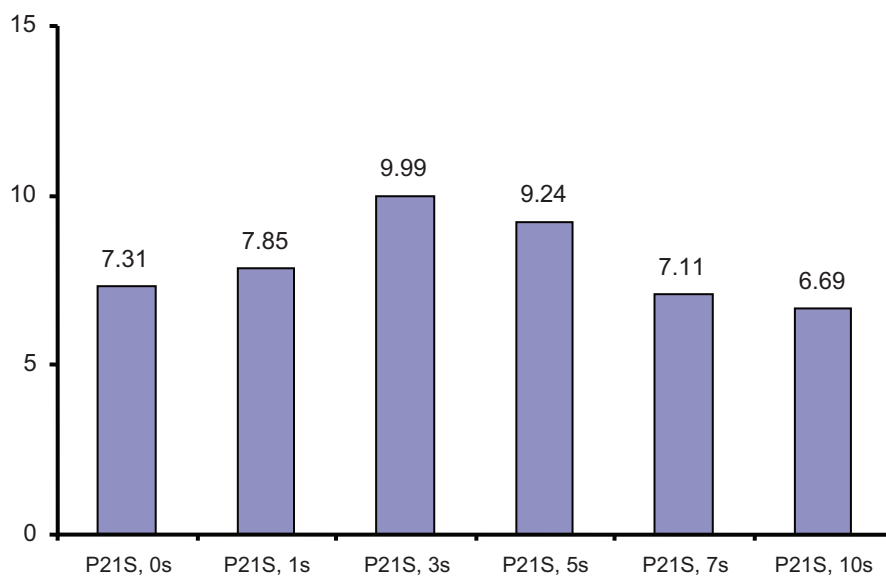
**Abb. 33e:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis;  
Experiment 5 (7 sec.), Versuchsreihe I, P21S



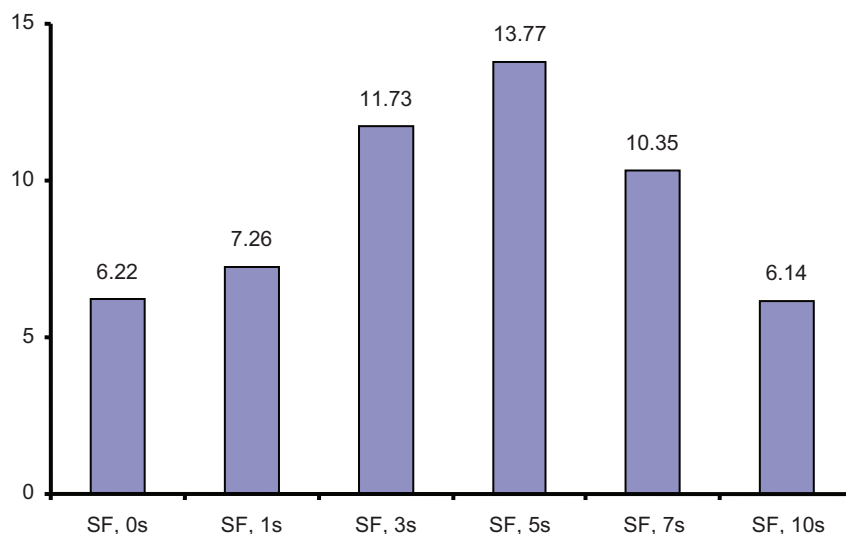
**Abb. 33f:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis;  
Experiment 6 (10 sec.), Versuchsreihe I, P21S

Experiment	Gleichung	r-Wert	Experiment	Gleichung	r-Wert
Verschlusszeit	(Curve fitting)	Korrelation	Verschlusszeit	(Curve fitting)	Korrelation
P21S, 0s	$y = 7,3x - 0,06$	0,99	Superflux, 0s	$y = 6,2x - 0,01$	0,53
P21S, 1s	$y = 7,9x + 0,13$	0,94	Superflux, 1s	$y = 7,3x + 0,09$	0,82
P21S, 3s	$y = 10,0x - 0,2$	0,97	Superflux, 3s	$y = 11,7x - 0,02$	0,97
P21S, 5s	$y = 9,2x + 0,08$	0,89	Superflux, 5s	$y = 13,8x - 0,03$	0,99
P21S, 7s	$y = 7,1x - 0,15$	0,89	Superflux, 7s	$y = 10,4x - 0,08$	0,98
P21S, 10s	$y = 6,7x + 0,02$	0,99	Superflux, 10s	$y = 6,1x - 0,06$	0,96

**Tab. 2:** Lineare Gleichungen beschreiben mit hoher Übereinstimmung die BSP-Transportrate aus dem Plasma als Funktion des Gradienten des molaren Verhältnisses von BSP und Albumin zwischen Plasma und Dialysat



**Abb. 34:** Der Anstieg der linearen Funktion BSP vs. Gradienten des molaren Verhältnisses von BSP und Albumin beschreibt die Effektivität des Membrantransportes für jedes Experiment Versuchsreihe I, P21S



**Abb. 35:** Der Anstieg der linearen Funktion BSP vs. Gradienten des molaren Verhältnisses von BSP und Albumin beschreibt die Effektivität des Membrantransportes für jedes Experiment Versuchsreihe II, SUPERFLUX

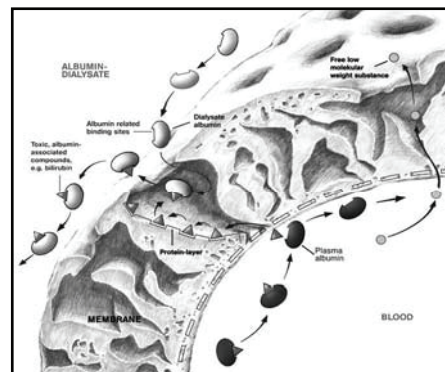
## Diskussion

Bei der Albumindialyse wird ähnlich der Dialyse das Blut durch einen Hohlfaser-Dialysator geleitet. Diese aus Polymeren bestehenden röhrenartigen Fasern, durch die das zu entgiftende Blut fließt, werden von einem albuminhaltigen Dialysat umspült. Dabei werden Blut und Dialysat im Gegenstromprinzip kontinuierlich auf der jeweiligen Seite der Membran entlang gepumpt.

Durch den kontinuierlichen gleichmäßigen Fluss entsteht eine laminare Strömung, d.h., die Flüssigkeit strömt in Schichten, wobei die Strömungsgeschwindigkeiten der Schichten unterschiedlich hoch sind. Die äußeren Schichten fließen langsamer als die zentraleren. Die Anzahl der Trägermoleküle in Blut und Dialysat – Albumin –, die mit der Membran interagieren können, ist somit auf einen Bruchteil limitiert – auf die äußere Schicht dieser laminaren Strömung.

Um diese Beschränkung zu umgehen, wurde die laminare Strömung so kontrolliert gestört und eine Verwirbelung des Flüssigkeitsstromes so hervorgerufen, dass ein prozentual größerer Anteil der Moleküle während der Passage mit der Membran des Dialysators interagieren konnte. Die Bewertung der Effektivitätssteigerung des Stofftransportes sollte durch ein neues Modell erfolgen, welches die Mechanismen des Transportes widerspiegelt und dessen Aussage nicht durch eventuelle Unterschiede bei den Versuchsbedingungen verzerrt werden kann.

Die Polymermembranen besitzen eine sehr dünne Trennschicht auf der innen liegenden Blutseite und eine schwammartige Stützschrift auf der außen liegenden Dialysatseite. Während die Trägermoleküle auf der Blutseite sehr dicht an der Trennschicht der Membran entlang fließen, ist dies auf der Außenseite durch die schwammartige Stützschrift stark behindert. Albuminmoleküle können zwar auch hier durch den porösen Aufbau bis zur Trennschicht vordringen und Liganden abtransportieren, die Konstruktion der Membran unterstützt diesen Transport aber nicht; die Transportrichtung ist hier quasi im rechten Winkel zur laminaren Strömung des Dialysats (siehe Abb.36).



**Abb. 36:** Skizze der Polymer-Membran.

Der Stofftransport zwischen den Kompartimenten kann durch einen zweiten Fakt reduziert sein. Es ist bekannt, dass sich bei der Benutzung von Dialysatoren nach ein bis zwei Stunden ein aus Plasmaproteinen bestehender so genannter „Second layer“ an der Membranoberfläche bildet. Dies hat zur Folge, dass zum Einen die Membrandicke zunimmt und damit auch der Diffusionsweg, zum Anderen wird durch die Verringerung des Porendurchmessers der Siebkoeffizient kleiner, was zu einer Abnahme des Stofftransportes führt.

Sowohl laminare Strömung von Plasma und Albumindialysat, der Aufbau der für die Nierendialyse konstruierten Membran und möglicherweise auch die Bildung eines Second Layer behindern potentiell die Entladung des Blut- und die Beladung des Plasmaalbumins.

Als weiteren zu beachtenden Punkt könnte man die reine Strecke erwähnen, die durch die Moleküle über die Membran zurückzulegen ist. Bei der Entfernung wasserlöslicher Substanzen wird bei gleicher Problematik der konvektive Transport (Filtration) zusätzlich zum diffusiven Stoffaustausch bemüht (Dialyse). Dies wurde zwar in anderen Arbeiten für die Albumindialyse negiert [211], die Möglichkeit an sich sollte aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Die in dieser Studie durchgeführte wechselseitige Blockierung des Plasma- bzw. des Dialysatausganges des Dialysators sollte mittels der resultierenden Querdurchströmung der Membran diese negativen Effekte minimieren und den transmembranen Stofftransport optimieren (bei Wirksamkeit eines konvektiven Transportes würde auch dies die Transporteffektivität steigern).

### **Albuminkonzentrationen**

Die generelle Wirksamkeit der Albumindialyse ist unbestritten. Allerdings sind die genauen Abläufe beim Stofftransport proteingebundener, also zum größten Teil schlecht wasserlöslicher Substanzen über die Membran bisher wenig erforscht und in der Literatur nicht beschrieben. Stange und Mitarbeiter beschrieben 1993 erstmals die Entfernung proteingebundener Stoffe aus dem Blut (Plasma) mit einem dialyseähnlichen Verfahren unter Benutzung von Albumin im Dialysat [121]. Ähnliche Versuche durch Dialyse proteingebundene Stoffe aus komplexen Flüssigkeiten zu entfernen, waren in der Vergangenheit erfolglos geblieben.

Auch die in dieser Studie durchgeführten Versuche haben bestätigt, dass die Modellschubstanzen transportiert werden, ohne dass die Trägerproteine die Membran auch zu durchqueren haben. Dies wird durch die über die Gesamtdauer der Experimente gleich bleibende Albuminkonzentration im Plasma als auch im Dialysat gezeigt (Abb. 8/9). Könnten die Albuminmoleküle die Membran überqueren, käme es auf Grund des Albumin-Konzentrationsgradienten zu einem diffusiven Albumin-Konzentrationsausgleich.

Die Veränderung der Albuminkonzentration zwischen Zeit  $t_{-30}$  und  $t_0$  wird durch die Befüllung des Dialysators hervorgerufen. Da die Hohlfasern zuerst von innen mit Plasma befüllt werden, kommt es trotz druckdichtem Abklemmen der Dialysatseite zum Übertritt von Flüssigkeit durch die Membran auf die Dialysatseite. Das Plasmaalbumin kann dagegen wegen der Molekülgröße das eigene Kompartiment nicht verlassen und es kommt durch den Wasserentzug zu einer Konzentrationserhöhung auf der Plasmaseite. Bei der Befüllung der Dialysatseite im nächsten Schritt kommt es durch das vorher übergetretene Wasser hier zur Verdünnung des vorbereiteten Albumindialysats. Im weiteren Verlauf der Experimente nach der Befüllung der Dialysatoren bleiben die Albuminkonzentrationen konstant.

Eine Albuminbeschichtung der Membran konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Ein signifikanter Albuminverlust in Plasma oder Dialysat wurde nicht beobachtet.

## **Substrat-Konzentrationen und Clearances**

### Substratkonzentrationen:

Die Verläufe der Konzentrationskurven waren zwar signifikant verschieden, Effektivitätsunterschiede des Stofftransports konnten mit ihrer Hilfe jedoch nicht quantifiziert werden. Die Plasmakonzentrationen der Modellsubstanzen Bilirubin und BSP waren in den einzelnen Experimenten der beiden Versuchsreihen zum Zeitpunkt  $t_0$  unterschiedlich, weshalb zusätzlich das Verhalten der Konzentrationen in Plasma und Dialysat relativ zur Ausgangskonzentration im Plasma analysiert wurde (Abb. 14/15).

Hier zeigen sich deutliche Unterschiede des BSP-Konzentrationsanstiegs bei beiden Versuchsreihen. Während in Versuchsreihe 1 die relative BSP-Konzentration bezogen auf die Ausgangskonzentration im Plasma in Experiment 5 (7sec push/pull) und 4 (5sec push/pull) am schnellsten anstieg, waren das in Versuchsreihe 2 die Experimente 4 (5sec push/pull), 3 (3sec) und 2 (1sec), respektive, der Fall. Die Kurven des Bilirubinanstiegs im Dialysat zeigten diese Unterschiede nur in Versuchsreihe 2, wobei Experiment 4 (5sec push/pull), 3 (3sec) und 1 (kein push/pull), respektive, den schnellsten Anstieg zeigten.

Der Konzentrationsabfall im Plasma zeigte sowohl für BSP als auch für Bilirubin wesentlich kleinere oder gar keine Unterschiede zwischen den Experimenten. Einzige Ausnahme war Experiment 1 (kein push/pull) der zweiten Versuchsreihe, bei welchem die relative BSP-Konzentration im Plasma signifikant langsamer im Vergleich zu den anderen Experimenten fiel.

### Clearances:

Clearance-Berechnungen werden in der Medizin zur Berechnung der Eliminationsleistung exkretorischer Organe z.B. der Niere – Kreatinin- oder Inulin-Clearance – oder der Leber – Indocyaningrün-Clearance – benutzt. Mit der Clearance wird dabei das Volumen Blut berechnet, welches pro Zeiteinheit vollständig von der entsprechenden Substanz befreit wird. Diese Substanzen werden idealerweise nicht vom entsprechenden Organ resorbiert, sezerniert, synthetisiert oder metabolisiert. Die Clearanceformel für diese genannten Bedingungen ist für die Bewertung der Nierenfunktion:

$$K = \frac{C_U}{C_{PI}} \cdot V ,$$

K = Clearance des zu entfernenden Stoffes  
 C<sub>U</sub> = Konzentration des Stoffes im Urin  
 C<sub>PI</sub> = Konzentration des Stoffes im Plasma  
 V = Harnvolumen

wobei K die Clearance des zu entfernenden Stoffes darstellt, U die Konzentration des Stoffes im Urin (entsprechend: bei der Leber in der Galle), P die Konzentration des Stoffes im Plasma und V das Harnvolumen (bzw. entsprechend das Gallenvolumen) pro Zeiteinheit.

Bei technischem Organersatz wird die Clearance auch zur Leistungsbeschreibung z.B. bei Nierendialysatoren benutzt. Im Gegensatz zu den beschriebenen Organen basiert der Transport der wasserlöslichen Substanzen bei der Dialyse überwiegend auf der Diffusion. Die Formel zur Berechnung der Clearance ist dementsprechend:

$$K = \frac{P_{Ein} - P_{Aus}}{P_{Ein}} \cdot Q$$

K = Clearance  
 P<sub>Ein</sub> = Plasma-Eintrittskonzentration  
 P<sub>Aus</sub> = Plasma-Austrittskonzentration  
 Q = Plasmafluss

Das Vorhandensein einer Konzentration des zu entfernenden Stoffes auch im Dialysat würde die Rate des auf Diffusion basierenden Stofftransportes verringern, da der den Transport antreibende Konzentrationsgradient kleiner wäre. Um dies bei der Leistungsbeschreibung von Dialysatoren zu berücksichtigen, wurde die Dialysance eingeführt:

$$D = \frac{P_{Ein} - P_{Aus}}{P_{Ein} - D_{Ein}} \cdot Q$$

D = Dialysance  
 P<sub>Ein</sub> = Plasma-Eintrittskonzentration  
 P<sub>Aus</sub> = Plasma-Austrittskonzentration  
 D<sub>Ein</sub> = Dialysat-Eintrittskonzentration  
 Q = Plasmafluss

Der spezifische Versuchsaufbau der hier durchgeführten Experimente lässt die Nutzung beider letztgenannten Formeln nicht zu, da es durch den alternierenden Verschluss von Plasma- und Dialysat-Ausgang bei gleich bleibendem Plasma- und Dialysatzufluss zu Volumenverschiebungen zwischen den Kompartimenten kommt, welche zu Konzentrationsschwankungen an den Dialysator-Ausgängen führen. In beiden Gleichungen wird die Substrat-Konzentration am Plasma-Ausgang aber benötigt.

Eine weitere Möglichkeit Clearances zu berechnen wird in der Pharmakologie angewandt, um die Kinetik von Arzneimitteln zu beschreiben:

$$K = \frac{c_{Pl} \cdot \int_0^t dt}{\int_0^t dn}$$

K	= Clearance
$c_{Pl}$	= Plasmakonzentration
n	= Stoffmenge
t	= Zeit

Da das Produkt von  $c_{Pl}$  und t gleich der AUC (area under the curve) bis zum Zeitpunkt t ist, wurde folgende Formel für die Berechnung der Clearances bei den verschiedenen Experimenten benutzt:

$$K = \frac{n_{PlEI}(t)}{AUC_{Cpl}(t)}$$

K	= Clearance
$n_{PlEI}$	= aus Plasma eliminierte Stoffmenge
$AUC_{Cpl}$	= Area under the curve Plasmakonzentration
t	= Zeit

Mit der Berechnung der Clearances bei der Analyse der Experimente dieser Arbeit konnte der Transport der Modellsubstanzen über die Membran quantifiziert werden (Abb. 16/17), allerdings limitieren zwei Faktoren die Aussagekraft dieser Berechnungen.

Einer dieser Faktoren ist, dass in dem geschlossenen System mit seinen definierten Volumina und Stoffmengen der Vorrat der Modellsubstanzen im



Plasmakompartiment je nach Effektivität des Transportes zu einem bestimmten Zeitpunkt erschöpft ist, während sich die Substanzen im Dialysat anreichern. Die verfügbare Stoffmenge der zu transportierenden Modellschubstanzen ist also im Verlauf eines Experiments begrenzt, so dass die Stofftransportrate im Verlauf möglicherweise hinter der theoretisch erreichbaren zurückbleibt.

Um den Einfluss dieses Umstandes zumindest teilweise auszublenden, wurde der Mittelwert der Clearance-Werte zwischen  $t_{0min}$  und  $t_{20min}$  gebildet (Abb. 18/19), da in diesem Abschnitt der Experimente noch hohe Konzentrationen der Modellschubstanzen im Plasma verfügbar sind. Diese Mittelwerte der Clearances der ersten 20 Minuten beschreiben hier erstmals die Effektivität des Stofftransportes mit einem einzigen Zahlenwert. Nach dieser Analyse wäre der BSP-Transport der Experimente 3 (3 sec push/pull) mit einer Clearance von  $20,5 \pm 8,2$  mL/min (median 16,6), Experiment 4 (5 sec) mit einer Clearance von  $26,2 \pm 14,5$  mL/min (median 25,0) und Experiment 6 (10 sec) mit einer Clearance von  $20,9 \pm 6,4$  mL/min (median 18,6) in der Versuchsreihe I am effektivsten. Die Clearances sind jeweils höher als in Experiment 1 mit einer Clearance von  $16,7 \pm 4,5$  mL/min (median 15,9), was für eine größere Effektivität des Stofftransportes mit Flussmanipulation spricht. Dies würden auch die Ergebnisse der Experimente der Versuchsreihe 2 untermauern, bei denen die mittlere Clearance zwischen  $t_0$  und  $t_{20}$  zu einem Maximum bei einem push/pull von 7 sek im Experiment 5 ansteigt und bei weiterer Erhöhung der push/pull-Zeit auf 10 sek wieder abfällt.

Die Konsistenz dieser Ergebnisse wird zerstört durch die Clearance-Werte der Experimente 2 und 5 der Versuchsreihe I, die jeweils unter der Clearance des Experiments 1 ohne Flussmanipulation liegen.

Allerdings existiert, wie weiter oben erwähnt, möglicherweise ein zweiter, die Aussagekraft der Clearance-Berechnungen limitierender Faktor. Um die Effektivität des Stofftransportes bei den verschiedenen Experimenten genau zu beurteilen muss der antreibende Gradient berücksichtigt werden. Dieser könnte sowohl zum Zeitpunkt  $t_0$  der Experimente, als auch später unterschiedlich sein. Darauf weisen z.B. durch das Vorbereitungsspülen bedingten Konzentrationsunterschiede der Modellschubstanzen in beiden Versuchsreihen hin – siehe Abb. 10/12 weiter oben und A03/A05 im Anhang A (VR I: BSP 130,6 – 158,4  $\mu$ mol/L, Bilirubin 150,2 – 189,9  $\mu$ mol/L; VR II: BSP 95,4 – 125,7  $\mu$ mol/L, Bilirubin 176,8 – 213,8  $\mu$ mol/L), wenn man

davon ausgeht, dass Konzentrationsunterschiede den Gradienten bestimmen oder mitbestimmen. Des Weiteren werden während des Verlaufs der Versuche schon durch den Transport die Konzentrationen der Substanzen in Plasma und Dialysat verändert, was sich auf den Gradienten auswirken sollte. Auch die Albuminkonzentration wurde in der Literatur als beeinflussender Faktor beschrieben [211, 215] aber in der bisherigen Analyse nicht berücksichtigt. Die Unterschiede der Albuminkonzentrationen waren bei den verschiedenen Versuchen z.T. signifikant (VR I: Albumin<sub>Plasma</sub> 17,8 – 26,7 g/L, Albumin<sub>Dialysat</sub> 32,0 – 48,1 g/L; VR II: Albumin<sub>Plasma</sub> 26,8 – 43,9 g/L, Albumin<sub>Dialysat</sub> 37,0 – 50,4 g/L).

## **Albuminbeladung und Stofftransport**

### Albuminbeladung:

Aus diesem zuletzt genannten Grund wurden die molaren Verhältnisse Toxin/Albumin berechnet und über die Zeit analysiert (Abb. 20/21).

Auch in dieser Auswertung konnten Unterschiede eher beim Anstieg der Werte im Dialysat als beim Abfall im Plasma gefunden werden. Allerdings zeigen bei dieser Auswertung der Albuminbeladung mit BSP und auch mit Bilirubin die Experimente 6 und 2 der Versuchsreihe 1 und Experimente 3, 4 und 2, respektive, der Versuchsreihe 2 Vorteile.

Die Inkonsistenz der Ergebnisse und die systematischen Schwächen der verschiedenen Analysen lassen diese für die Bewertung des Einflusses der Flussmanipulationen auf den transmembranen Stofftransport unbrauchbar erscheinen.

### Stofftransport:

Die Geschwindigkeit des Stofftransportes wurde aus dem Stoffmengenverlust pro Zeiteinheit im Plasma bzw. die Stoffmengen Zunahme pro Zeiteinheit im Dialysat berechnet. Es ist bemerkenswert, dass der Stoffmengenverlust im Plasma zu jedem Messzeitpunkt wesentlich über der Stoffmengen Zunahme im Dialysat liegt (Abb. 22-25). Dies spiegelt sich konsequenterweise auch beim Vergleich der Stofftransportraten aus dem Plasma mit denen in das Dialysat wider (Abb. 27-30). Ursache dieses Phänomens ist offensichtlich das „Verschwinden“ von Substrat in

ein drittes Kompartiment. Hier ist auch festzustellen, dass dieser „Stoffmengenverlust“ besonders während der Spülung vor und im frühen Verlauf der Experimente auftraten. Die nahe liegende Erklärung hierfür ist die Adsorption der Modellsubstanzen an die Membran. In Versuchsreihe I waren nach 120 min zwischen 15,0% der Ausgangsstoffmenge bei Experiment 5 und 32,1% der Ausgangsstoffmenge bei Experiment 3 nicht mehr in den Flüssigkeiten nachweisbar, was eine Adsorption an die Membran vermuten lässt. Ob diese Adsorption Teil des Transportvorganges über die Membran ist, kann mit den Daten dieser Studie nicht geklärt werden.

Die anfänglichen Transportraten der BSP-Dialyse aus dem Plasma sind am höchsten in Exp. 3 (3s push/pull) der Versuchsreihe I und bei Exp. 4 (5s push/pull) in Versuchsreihe II. Der BSP-Transport in das Dialysat war am höchsten in Exp. 6 (10s push/pull) der ersten und Exp. 3 und 4 (3 und 5s push/pull) der zweiten Versuchsserie.

Der BSP-Transport geht bei allen Experimenten spätestens nach 60-90 min gegen Null, d.h. auch der den Transport antreibende Gradient geht wegen der Molekülverschiebungen zwischen den Kompartimenten gegen Null. Die den Gradienten bestimmenden Parameter sind also in Plasma und Dialysat gleich groß.

## Gradient

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass auch den Transportvorgängen der Albumindialyse die Mechanismen der Diffusion zu Grunde liegen [120, 122, 123, 211, 215]. Folgt man dieser Annahme, wäre der Konzentrationsunterschied zwischen Plasma und Dialysat der Gradient, der den Stofftransport über die Membran antreibt und damit durch das Diffusionsgesetz nach Fick zu beschreiben:

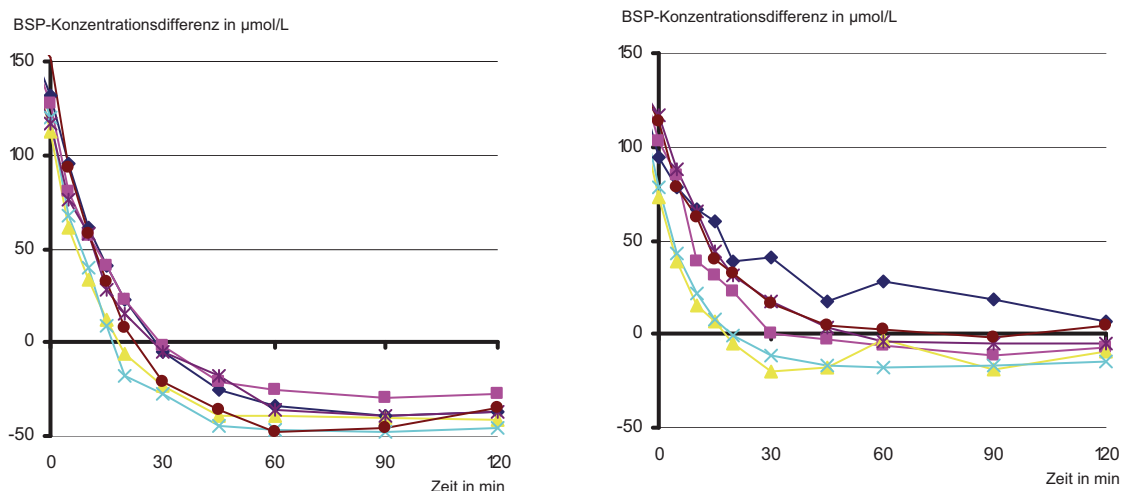
$$I_D = \frac{dm}{dt} = \frac{D \cdot A}{s} \cdot (C_{PI} - C_D)$$

$I_D$	= Diffusionsstrom
$m$	= transportierte Stoffmenge
$t$	= Zeit
$D$	= Diffusionskoeffizient
$A$	= Fläche, über die Stoffaustausch stattfindet
$s$	= Strecke, über die Stoffaustausch stattfindet
$C_{PI}$	= Stoffkonzentration im Plasma
$C_D$	= Stoffkonzentration im Dialysat

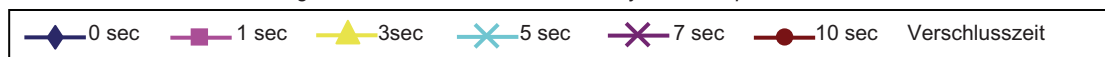
Die Membranfläche (A), die vom Stoff zurückzulegende Fläche (s) und der Diffusionskoeffizient (Begleitparameter wie Temperatur, pH-Wert, Membran-Eigenschaften, in unserem Falle auch die Flussmanipulation, sind hier zusammengefasst) sind während der Experimente konstant und können für die Betrachtung des Gradienten somit vernachlässigt werden:

$$I_D \approx (C_{PI} - C_D)$$

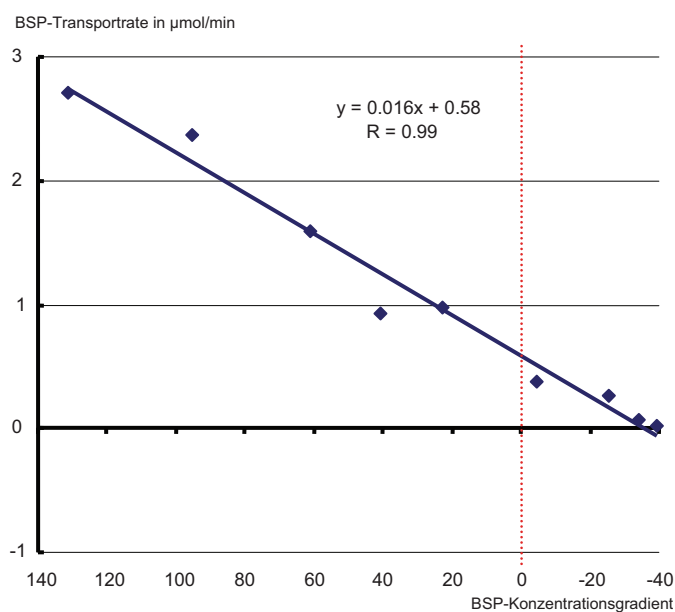
Die Abb. 37/38 zeigen den Verlauf der Konzentrationsdifferenzen ( $C_{PI} - C_D$ ):



**Abb. 37/38:** BSP-Konzentrationsgradient zwischen Plasma und Dialysat der Experimente beider Versuchsreihen

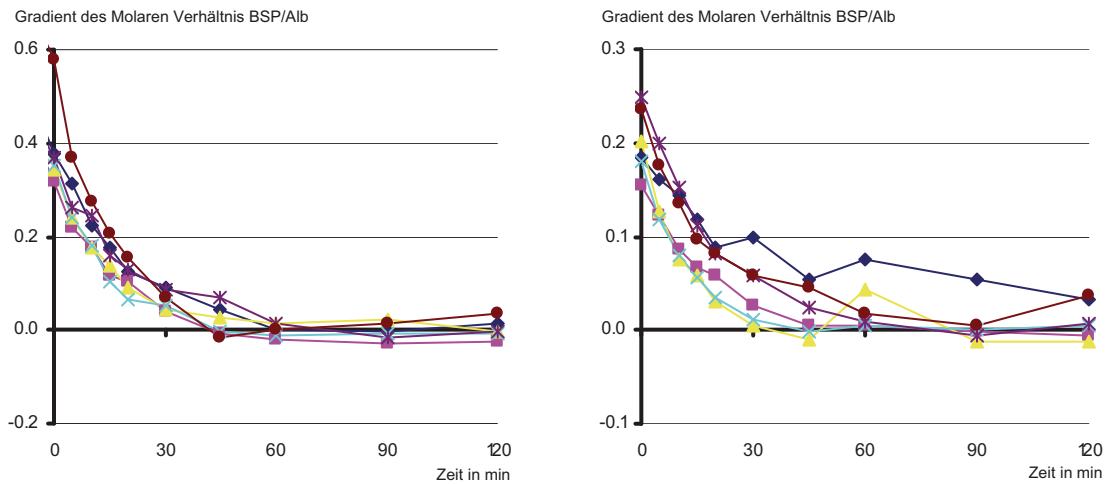


Die Annahme, dass die Differenz der Stoffkonzentrationen in Plasma und Dialysat den gesuchten Gradienten darstellt, kann nicht bestätigt werden. In diesem Falle würde sich diese Differenz im Verlauf des transmembranen Transportvorgangs asymptotisch dem Nullpunkt nähern; der Transport ist dann konsequenterweise auch Null. Im zu berücksichtigenden Sonderfall, dass die Ladung der Membran selbst oder die angelagerter Proteine den Transport der Anionen BSP und Bilirubin behinderte, würde diese asymptotische Annäherung der Konzentrationsdifferenz gegen einen Wert größer Null erfolgen. In den vorliegenden Ergebnissen ist deutlich erkennbar, dass in 10 von 12 Experimenten die Asymptote negativ ist. Abb. 39 zeigt in anderer Darstellung, dass selbst nach Richtungsumkehr des Konzentrationsgradienten der transmembrane Stofftransport in die gleiche Richtung fortgesetzt wird, das hieße Stofftransport gegen den Konzentrationsgradienten. Ein reiner Konzentrationsgradient der bisherigen Sichtweise scheidet damit aus.

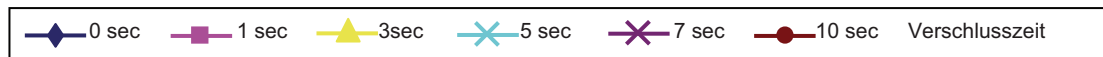


**Abb. 39:** BSP-Transport als Funktion des BSP-Konzentrationsgradienten  
Beispielhaft im Experiment 1 der Versuchsreihe 1 (P21S)

Ein anderes Bild zeichnet sich, wie weiter oben beschrieben, bei dem Versuch, die unterschiedlichen Albuminkonzentrationen in den einzelnen Experimenten zu normalisieren. Statt der Konzentrationen der Modellsubstanzen wurde das Verhältnis der Konzentrationen von Modellsubstanz und Albumin betrachtet.



**Abb. 40/41:** Gradient des Molaren Verhältnis BSP/Albumin zwischen Plasma und Dialysat der Experimente beider Versuchsreihen



Die Abbildungen 20/21 und 31a-d zeigen, dass sich durch den transmembranen Stofftransport der Modellschubstanzen das molare Verhältnis zwischen Substrat und Albumin in Plasma und Dialysat ausgleicht. Die Differenz der molaren Verhältnisse in Plasma und Dialysat nähert sich bei allen Experimenten asymptotisch dem Nullpunkt (Abb. 40/41). Ab dem Zeitpunkt des Ausgleichs findet kein substantieller Netto-Transport über die Membran mehr statt (Abb. 31a-d).

Diese Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass neben den Konzentrationen der Modellschubstanzen in Plasma und Dialysat auch die Mengen des in den Flüssigkeiten vorhandenen Albumins Teil des den Transport antreibenden Gradienten sind.

Der Gradient wird bestimmt durch die Differenz der Verhältnisse von Ligand und Bindungsstellen in Plasma und Dialysat.

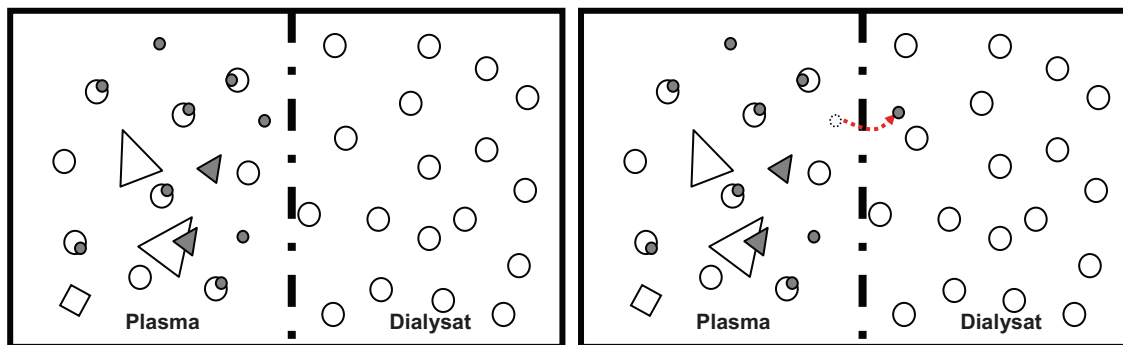
### **Neues Modell des Stofftransportes bei der Albumindialyse**

Die Entwicklung der Albumindialyse für den klinischen Einsatz und deren Wirksamkeit bei der effektiven Entfernung schwer wasserlöslicher Moleküle haben mitunter zu Diskussionen in der Fachwelt geführt. Man unterstellt der Methode u.a., dass die Membranen derart offenporig seien, dass mit den Substanzen beladenes Albumin diese überqueren könne. Andererseits wurde von „ganz normaler“ Diffusion gesprochen. Auch eine so genannte „Oberflächendiffusion“ am Membranmaterial wurde ins Feld geführt, um das Phänomen der Albumindialyse zu erklären.

Folgende durch diese und andere Arbeiten gezeigten Fakten und Überlegungen sollen im Weiteren in einem neuen Modell der Transportmechanismen der Albumindialyse zusammengeführt werden:

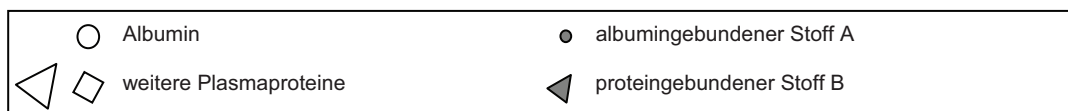
- Eine semipermeable Membran erlaubt den Übertritt von proteingebundenen Substanzen, den Übertritt von Albumin aber nachweislich nicht.
- Bei Abwesenheit von Albumin im Dialysat können nur Spuren des Substrats nach dem Dialysevorgang im Dialysat gefunden werden; ein substanzieller Transport findet nicht statt.
- Die Methode erlaubt auch den Transport von Modellsubstanzen gegen einen Konzentrationsgradienten, woraus folgt, dass dieser nicht Antrieb des Transportes ist.
- Höhere Albuminkonzentrationen bzw. -stoffmengen im Dialysat können die Effektivität des Transports über die Membran bis zu einem Maximum steigern.
- Bei den hier durchgeführten Versuchen konnte ein transmembraner Stofftransport beobachtet werden, bis das molare Verhältnis von Modellsubstanz und Albumin zwischen Plasma und Dialysat ausgeglichen war.
- Einige Liganden lassen sich besser/schneller, andere weniger gut dialysieren.
- In klinischen Studien wurde gezeigt, dass bei den behandelten Patienten keine körpereigenen essentiellen Stoffe wie Hormone etc. entfernt wurden [122].

Die folgenden Abbildungen 42a-e zeigen und erklären schematisch den Ablauf des Transportvorganges einer albumingebundenen Substanz vom Plasma (linke Seite) über die Membran ins höher konzentrierte Albumindialysat (rechte Seite) und die dazugehörigen Wechselwirkungen. Zur besseren Verständlichkeit und Übersichtlichkeit wurde nur ein albumingebundener Ligand zur Anschauung benutzt:



**Abb. 42a:** Ausgangszustand mit toxinbeladenem Plasma und höher konzentriertem Albumindialysat

**Abb. 42b:** In membrannaher Schicht kommt es zum diffusiven Transport von Molekülen der ungebundener Toxinfraktion

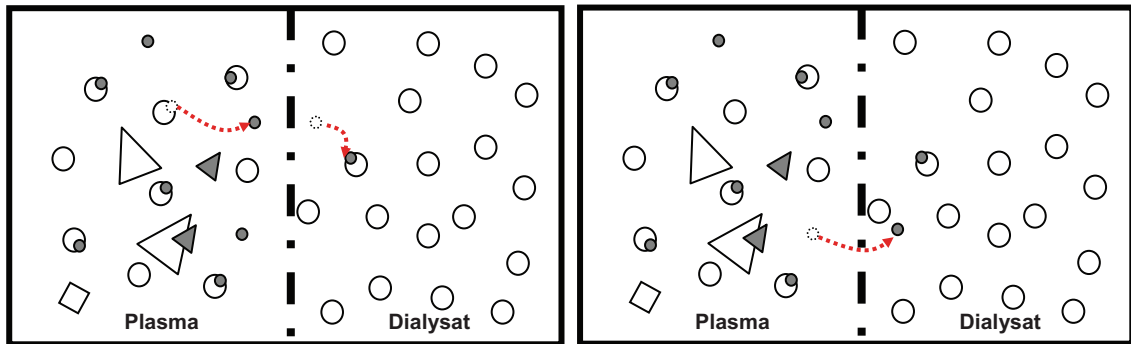


1. Im gewählten Ausgangszustand dieses Beispiels enthält das Plasma 9 Moleküle eines proteingebundenen Stoffes A (kleine grau gefüllte Kreise), welcher eine Albuminbindung von 66% aufweist (6 Moleküle gebunden, 3 Moleküle frei). Das Plasma enthält weiterhin 9 Albuminmoleküle (größere nicht gefüllte Kreise) und 3 weitere Plasma-Proteinmoleküle (Dreiecke und Quadrat), wovon eines einen eigenen Liganden über spezifische Bindungsstellen (Stoff B – grau gefülltes Dreieck) gebunden hat; ein weiteres Molekül dieses Stoffes B ist frei (einzelnes grau gefülltes Dreieck).

Das Dialysat enthält hier 18 Albuminmoleküle und keine Liganden. Die Plasma und Dialysat trennende semipermeable Membran lässt den Übertritt von Albuminmolekülen nicht zu.

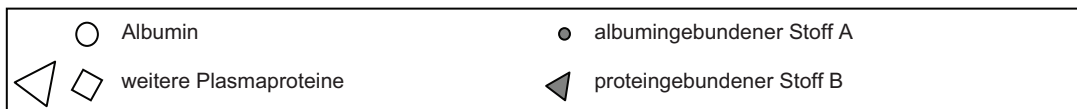
2. In Abb. 2 diffundiert ein ungebundenes Molekül des Stoffes A, angetrieben durch den Konzentrationsunterschied (von 3 zu 0 freien Molekülen des Stoffes A) der membrannahen wässrigen Phase des Plasmas und der membrannahen wässrigen Phase des Dialysats, durch die semipermeable Membran.





**Abb. 42c:** Bindung des diffundierten Moleküls des Stoffes A an freie Bindungsstelle im Dialysat und Dissoziation eines Stoff-A-Moleküls vom Trägermolekül Albumin im Plasma

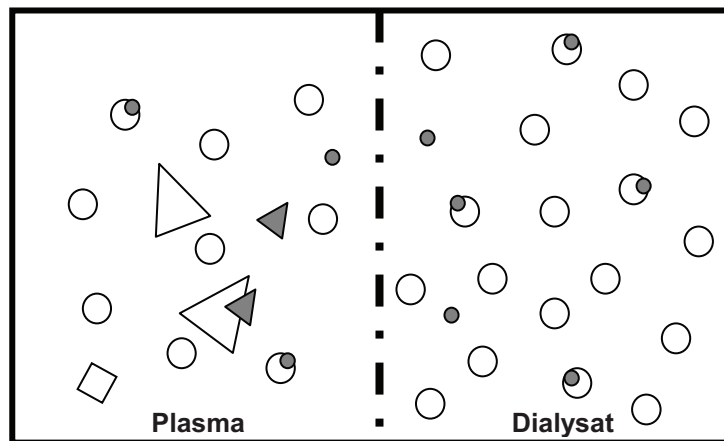
**Abb. 42d:** Weiterer transmembraner Stofftransport von freien Stoff-A-Molekülen durch Diffusion im membranahen Bereich



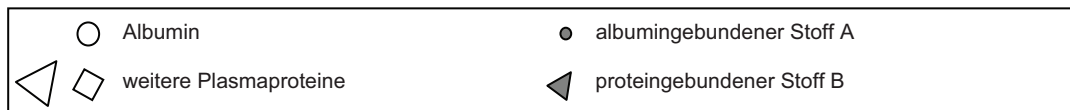
3. Im Folgenden ereignen sich zwei verschiedene Vorgänge. Im Dialysat bindet das soeben über die Membran diffundierte Molekül des Stoffes A an eine freie Bindungsstelle eines Albuminmoleküls, um durch die Annäherung an seine „bevorzugte“ Albuminbindungsrate von 66% ein stabileres Energiegleichgewicht zu erreichen (Abb. 42c).

Im Plasma wurde durch das Wegdiffundieren des Moleküls über die Membran das Energiegleichgewicht gestört, weshalb ein an Albumin gebundenes Molekül des Stoffes A freigesetzt wird (Abb. 42c), um das Energiegleichgewicht wieder herzustellen. Durch diesen Vorgang entsteht wieder ein Konzentrationsgefälle von 3 zu 0 freien Molekülen zwischen Plasma und Dialysat, welches

4. wiederum das Diffundieren eines freien Moleküls des Stoffes A über die Membran erlaubt (Abb. 42d). Diese Vorgänge wiederholen sich bis zu einem Ausgleich – einem stabilen Gleichgewicht, welches in Abb. 42e dargestellt ist.



**Abb. 42e:** Transmembraner Stofftransport ist beendet; nach Ausgleich des molaren Verhältnis Stoff A zu Albumin ist der Gradient gleich Null



5. Das **molare Verhältnis** von Stoff A und Albumin ist zwischen Plasma und Dialysat **ausgeglichen** (Plasma: 3:9; Dialysat 6:18). Betrachtet man die Konzentration des Stoffes A allein, wurde ein Teil der Moleküle vermeintlich gegen einen Konzentrationsgradienten über die Membran transportiert (3 zu 6 Moleküle des Stoffes A in Plasma und Dialysat).

Das **Verhältnis zwischen freien und an Albumin gebundenen Molekülen** des Stoffes A ist **ausgeglichen** (Plasma 1:2; Dialysat 2:4).

Das Konzentrationsgefälle der freien Moleküle des Stoffes A zwischen Plasma und Dialysat (1:2) würde per se einen Konzentrationsausgleich über die Membran induzieren, die stabilisierenden Energiegleichgewichte (freie und gebundene Moleküle des Stoffes A) in Plasma und Dialysat stehen dem aber entgegen, so dass der transmembrane **Nettotransport des Stoffes A gleich Null** ist.

Stoff B wird hingegen nicht aus dem Plasma entfernt, da die Assoziationskonstante zum „eigenen“ Transportmolekül (leere Dreiecke) in diesem Beispiel sehr viel höher ist, als zum Albumin. Möglicherweise können Spuren der Substanz B durch Diffusion in das Dialysat gelangen, ein substanzieller Transport über die Membran ist jedoch nicht möglich. Die

mögliche in wässriger Lösung per Diffusion zurückzulegende Strecke ist umso kleiner, je hydrophober ein Stoff ist.

Gesetzt den Fall, dass im Ausgangszustand (Abb. 42a) Stoff B auch zu einem gewissen Prozentsatz an Albumin binden könnte, wäre ein Stofftransport über die Membran möglich. Dies kann man z.B. bei körpereigenen Substanzen beobachten, wenn die natürlichen Trägerproteine gesättigt sind und Albumin als Puffer „einspringt“, oder beispielsweise bei körperfremden Substanzen wie Medikamenten, die neben der bevorzugten Bindung an ein bestimmtes Plasmaprotein auch zu einem Prozentsatz an Albumin binden.

Würde man andererseits in unserem Beispiel die Trägerproteine, die als Dreieck gekennzeichnet sind, auch im Dialysat hinzugeben, wäre ein Transport des Stoffes B über die Membran möglich.

Diese Punkte des Modells erklären sehr gut, warum bestimmte Stoffe durch die Albumindialyse aus dem Blut entfernt werden können und andere nicht bzw. nur unter bestimmten Umständen (Kupfer wird beispielsweise anscheinend nur bei Sättigung von Ceruloplasmin entfernt) [185, 216, 217].

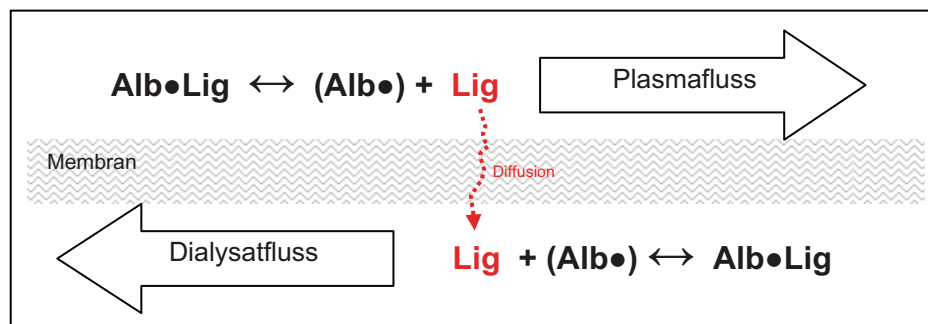


Abb. 43: Zusammengefasste schematische Darstellung des transmembranen Stofftransportes

Das oben schematisch beschriebene Modell umfasst neben den reinen Diffusionsvorgängen durch die Membran auch die Vorgänge der Deligandisierung im Plasma und der Ligandisierung im Dialysat. Der Gesamtvorgang ist somit nicht mehr durch die herkömmlichen Gleichungen für die Dialyse/Diffusion zu beschreiben. Allerdings gibt es eine Reihe an Parallelen, so dass hier der Versuch unternommen werden soll, die bekannten Formeln so zu modifizieren, dass sie den Vorgängen der Albumindialyse genügen.

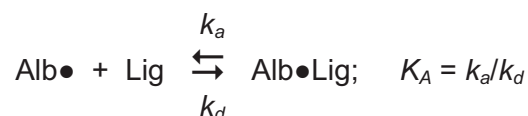
Die schon weiter oben beschriebene Formel zur Charakterisierung des Stofftransportes bei der herkömmlichen Dialyse (Diffusion) basiert auf dem Fick'schen Gesetz und ist Ausgangspunkt der Überlegungen:

$$I_D = \frac{dm}{dt} = \frac{D \cdot A}{s} \cdot (C_{PI} - C_D)$$

$I_D$	= Diffusionsstrom
$m$	= transportierte Stoffmenge
$t$	= Zeit
$D$	= Diffusionskoeffizient
$A$	= Fläche, über die Stoffaustausch stattfindet
$s$	= Strecke, über die Stoffaustausch stattfindet
$C_{PI}$	= Stoffkonzentration im Plasma
$C_D$	= Stoffkonzentration im Dialysat

Fläche und die Strecke, über die der Stoffaustausch stattfindet, spielen bei der Albumindialyse die gleiche Rolle wie bei der herkömmlichen Dialyse. Die Variablen  $A$  und  $s$  werden deshalb übernommen. Der Diffusionskoeffizient  $D$  fasst Faktoren zusammen, die einen zusätzlichen Einfluss auf die Diffusion haben, wie z.B. die Temperatur, Teilchenradius und Mediums-Viskosität.

Bei der Albumindialyse spielen außerdem Faktoren, wie die Konzentrationen der Trägermoleküle in Plasma und Dialysat, der pH-Wert, die Deligandisierungs- und Ligandisierungs-Zeiten sowie die Bindungskonstanten  $K_A$  zwischen Trägermolekülen und Liganden eine Rolle.



$\text{Alb}$	= Albuminmolekül
$\text{Lig}$	= Ligand
$K_A$	= Bindungskonstante
$k_a$	= Assoziationskonstante
$k_d$	= Dissoziationskonstante

Die Bindungskonstanten sind von Bedeutung für die Bildung des chemischen Gradienten, sollen und können in diesem Modell vernachlässigt werden, wenn man davon ausgeht, dass nur eine Art von Trägermolekülen (Albumin) um die Liganden konkurriert und in Plasma und Dialysat die gleichen Trägermoleküle vorhanden sind. Alle anderen Faktoren werden im „erweiterten Diffusionskoeffizienten“, hier  $eD$ , zusammengefasst:

$$I_{AD} = \frac{dm}{dt} = \frac{eD \cdot A}{s} \cdot (Lig_{PI}/Alb_{PL} - Lig_D/Alb_D)$$

$I_{AD}$	= Diffusionsstrom
$m$	= transportierte Stoffmenge
$t$	= Zeit
$eD$	= Diffusionskoeffizient
$A$	= Fläche, über die Stoffaustausch stattfindet
$s$	= Strecke, über die Stoffaustausch stattfindet
$Lig_{PI}$	= Stoffkonzentration im Plasma
$Lig_D$	= Stoffkonzentration im Dialysat
$Alb_{PI}$	= Stoffkonzentration im Plasma
$Alb_D$	= Stoffkonzentration im Dialysat

Ergebnisse dieser Arbeit wurden zusammen mit *in-vivo*-Daten publiziert, um die Allgemeingültigkeit dieser Transportmechanismen zu zeigen [218].

Bauer und Nadler haben in ihrer Arbeit „Particle Trapping“ als leistungsfähigen Mechanismus zur Erhöhung des Partikel-(Diffusions-)flusses untersucht und damit die theoretischen Grundlagen – auch der Albumindialyse – thermodynamisch beschrieben [219]. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit werden damit bestätigt und in der Theorie untermauert. Auch die Arbeiten der Patzer-Gruppe [220-222] unterstützen die oben stehenden Ausführungen.

### **Unterschiede zwischen idealer Membran und benutzter Dialysemembran**

Das im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Modell spiegelt die physikalischen Abläufe des Transportes bei der Albumindialyse über die Membran in einem idealen Aufbau wider. Die spezielle Konstruktion der eigentlich für die Nierendialyse optimierten und in dieser Arbeit benutzten Membranen ändert diesen Aufbau allerdings erheblich, was in der Erklärung des Einflusses der Flussmanipulationen auf die Effektivität der Albumindialyse berücksichtigt werden muss:

1. Der funktionelle, die Kompartimente trennende Teil der Dialysemembran (siehe Abb. 36), die der Membran im Modell entspricht, wird auf der Plasmaseite durch eine schwammartige Stützkonstruktion verstärkt.
2. Die Materialien der benutzten modernen Dialysemembranen adsorbieren bestimmte Substanzen, so auch die Modellsubstanzen Bilirubin und Bromosulphophthalein (siehe auch Ergebnisteil bezügl. des Verlustes signifikanter Stoffmengen der Substanzen).

Die schwammartige Struktur der Stützkonstruktion der Membran behindert eine direkte Interaktion zwischen der membrannahen (gemeint ist der funktionelle Teil der Membran) wässrigen Phase und den Albuminmolekülen des Dialysat-Stromes. Albuminmoleküle müssen also, ausscherend aus der laminaren Strömung, in die fingerförmigen Einstülpungen der Membranoberfläche eindringen, um nur in die Nähe der funktionellen Membran zu kommen und Liganden aufzunehmen. Der Weg durch die Membran ist für die hydrophoben Modellsubstanzen zu lang, um ihn per Diffusion zurückzulegen.

Die Adsorption der Substanzen an die Membran könnte je nach Anzahl der Bindungsstellen und Bindungsstärke den Transport über die Membran ganz erheblich behindern (z.B. genügend Bindungsstellen binden sie Substratmoleküle irreversibel) oder sogar erst ermöglichen (reversible Bindungen ermöglichen die Diffusion über kurze Strecken und wirken dann, wie die Albuminmoleküle im beschriebenen Modell durch Ligandisierung/Deliganisierung).

Dass ein substanzieller Anteil der Modellsubstanzen durch die Membran adsorbiert wurde, konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit gezeigt werden (Abb. 22-25). Ob diese Bindungen aktiv am Transportvorgang teilnehmen, sollte und konnte in dieser Arbeit nicht untersucht werden.

### **Einfluss von Flussmodulationen auf die Effektivität der Albumindialyse**

In beiden Versuchsreihen konnte die Effektivität der Albumindialyse, ausgedrückt in über die Membran transportierter Stoffmenge pro Einheit des Gradienten und Zeiteinheit, durch die Flussmanipulationen verändert werden (Abb. 33a-f und 34/35). Die Transportrate pro Gradienteneinheit stieg dabei mit ansteigender Blockierzeit der Dialysatorenausgänge bis zu einem Maximum an, um bei weiterer Erhöhung dieser Flussmanipulationen wieder abzufallen (Abb. 34/35). Bei höheren Blockierzeiten lag die Effektivität sogar unter der der Ausgangsversuche ohne Flussmanipulation (Experimente 6 beider Versuchsreihen; siehe Abb. 34/35).

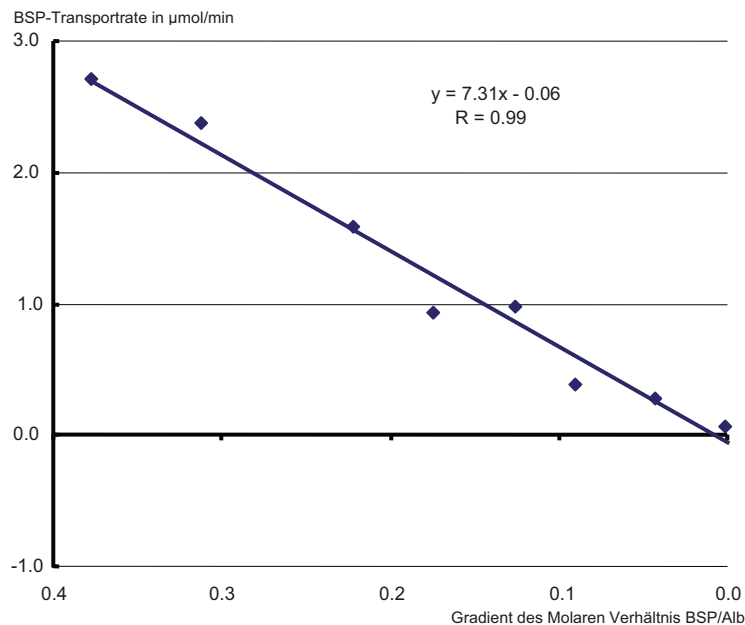
Die Effektivität des Transportes konnte mittels Flussmanipulation in Versuchsreihe I auf maximal 137% und in Versuchsreihe II auf maximal 221% im Vergleich zum Vergleichswert der Experimente 1 (ohne Flussmanipulation) gesteigert werden. Dabei fällt auf, dass dies mit unterschiedlichen Optima – in Versuchsreihe I mit der Blockierzeit von 3 sec und in Versuchsreihe II mit einer Blockierzeit von 5 sec. – erreicht wurde.

Die Verhinderung der Bildung eines „Second Layer“ durch Proteinablagerungen an der Membran wurde im Vorfeld als ein Angriffspunkt für die Verbesserung der Transporteffektivität bei der Albumindialyse angesehen [214]. Die Flussmanipulation durch alternierendes Abklemmen der Dialysatorenausgänge sollte durch Generieren von Turbulenzen diese Schichtbildung behindern. Die Ergebnisse der Transportrate pro Gradient der Experimente ohne Flussmanipulation zeigen, dass eine Behinderung des Stofftransportes während der 120 Minuten der Experimente nicht stattfindet. Die Linearität der Funktion (Abb. 33a und 44; Exp.1/I)

$$I_{AD} = dm/dt = f(Lig_{PI}/Alb_{PI} - Lig_D/Alb_D)$$

$I_{AD}$	= Diffusionsstrom
$m$	= transportierte Stoffmenge
$t$	= Zeit
$Lig_{PI}$	= Stoffkonzentration im Plasma
$Lig_D$	= Stoffkonzentration im Dialysat
$Alb_{PI}$	= Stoffkonzentration im Plasma
$Alb_D$	= Stoffkonzentration im Dialysat

schließt dies über die Zeit des transmembranen Stofftransportes während der Experimente aus. Das gleiche Resultat wurde bei den Experimenten mit Flussmanipulation beobachtet (Abb. 33b-f).



**Abb. 44:** Die Funktion der Transportrate behält über den gesamten Verlauf des Experiments ihre Linearität; eine Behinderung des Transportes durch Bildung eines „second Layer“ ist unwahrscheinlich

Die Veränderung der Transporteffektivität durch die Flussmanipulationen basiert demnach eher auf Effekten der Durchmischung/Durchspülung des „Membran-Kompartiments“ und eventuellen konvektiven Transports über die Membran. Der Einfluss des konvektiven Transportes wurde allerdings in früheren Arbeiten ausgeschlossen oder als geringfügig beschrieben [211]. In einer Studie von Patzer werden allerdings auch Daten vorgestellt, die hauptsächlich auf konvektivem Transport basieren [221].

Die Effektivitätserhöhung kann meiner Meinung sehr wohl durch den wachsenden konvektiven Transport ungebundener Moleküle über die Membran erklärt werden. Das Phänomen der wieder sinkenden Effektivität nach Erreichen eines Maximums kann durch die Druckerhöhung im System verursacht sein, die bei längerer Blockierung der Dialysator-Ausgänge entsteht, und konvektiven Transport dann verhindert.



Wie weiter oben erwähnt, behindert die schwammartige Struktur der Stützkonstruktion der Dialysemembran eine direkte Interaktion zwischen der wässrigen Phase, die an die funktionelle Trennschicht der Membran anschließt und den Albuminmolekülen des – eigentlich laminaren – Dialysatstromes. Die Bereitstellung von Bindungsstellen als Akzeptoren auf der Dialysatseite ist suboptimal, da keine geregelte Durchspülung dieses Kompartiments stattfindet. Der Transport der Modellschubstanzen von der Trennschicht der Membran durch die schwammartige Stützschiht bis zum Dialysat-Kompartiment basiert somit auf kurzen Diffusionsstrecken zwischen geeigneten Bindungsstellen an Albuminmolekülen oder der Membran und dem dazugehörigen An- und Abbinden. In der frühen MARS-Literatur wurde dies als Oberflächendiffusion beschrieben und interpretiert [120, 145]. Eine Beteiligung der Membranoberfläche am Stofftransport erscheint möglich und wahrscheinlich, da nur bestimmte Membranen als geeignet für die Albumindialyse gefunden wurden. Eine Bestätigung kann diese Studie nicht geben.

Das wechselseitige Verschließen der Dialysatorenausgänge in der vorliegenden Untersuchung führte zu einem alternierenden Flüssigkeitsstrom durch die Membran (siehe Aufbau Abb. 7). Eine geregelte, effektive Durchspülung der schwammartigen Stützschiht der Dialysemembran stellt so regelhaft „frisches“ Albumindialysat zur Aufnahme von Liganden dicht an der funktionellen Trennschicht zur Verfügung. Bei Umkehr der Durchspülung werden die ligandisierten Albuminmoleküle wieder abtransportiert.

Die Untersuchungen haben auch gezeigt, dass die Dauer dieser alternierenden Durchspülungsvorgänge einen Einfluss auf die Transporteffektivität hat. Es gibt augenscheinlich ein Optimum für diese Flussmanipulationen. Es kann vermutet werden, dass die optimale Durchspülungsdauer, die gleichzeitig die Anzahl von an- und abtransportierten Albuminmolekülen definiert, von der Konstruktion des Dialysators und der Membran, als auch den Ligandisierungs- und Deligandisierungs-Zeiten der unterschiedlichen Substrate abhängt.

Die Mechanismen, die in dieser Studie der Effektivitätserhöhung des transmembranen Stofftransportes zugrunde liegen setzen sich demnach wahrscheinlich zusammen aus:

1. Erhöhung des Transportes ungebundener Substratmoleküle über die Membran durch Konvektion
2. Erhöhung des (Ab-)Transportes albumingebundener Substratmoleküle von der Dialysatseite der funktionell trennenden Membranschicht durch bessere Durchspülung der schwammartigen Stützsicht der Membran

## **Zusammenfassung**

In der modernen Medizin, insbesondere der Intensivmedizin, können heutzutage viele Organfunktionen bei Versagen temporär ganz oder teilweise durch technische Organ-Ersatzsysteme übernommen oder unterstützt werden. Der technische Organersatz der Leber stellte sich angesichts der Vielzahl und der Komplexität der Funktionen (Synthese, Metabolismus, Detoxifikation und Immunfunktion) als besondere Herausforderung dar. Mit Hilfe von biologischen Systemen, in denen kultivierte Hepatozyten alle Leberfunktionen übernehmen sollten, konnte bisher keine klinisch anwendbare Lösung zur Verfügung gestellt werden. Die rein technischen Systeme fokussieren dagegen nur auf die Teilfunktion der Entgiftung. Die Entfernung der normalerweise durch die Leber abgebauten Substanzen soll eine Akkumulation verhindern und dadurch die Entwicklung von sekundären Organdysfunktionen stoppen oder abwenden. Die auf Basis der Nierendialyse entwickelte Albumindialyse ist so ein technisches Blutentgiftungssystem, beinhaltet allerdings mit den Albuminmolekülen im Dialysat eine biologische Komponente.

Mit Hilfe einer semipermeablen Membran, die den Übertritt von Albumin nicht gestattet, und einem albuminhaltigen Dialysat können albumingebundene nicht dialysable Stoffe aus dem Blut entfernt werden. In den heute verfügbaren Systemen zur Albumindialyse werden ausnahmslos aus der Nierendialyse übernommene Dialysatoren verwendet. Spezielle, auf die besonderen Transportvorgänge abgestimmte Membrankonstruktionen gibt es bisher nicht. Gründe hierfür sind sicherlich die bisher ungenügend zusammengetragenen Kenntnisse zu den Transportmechanismen und die durch die geringe technische Effektivität bedingten begrenzten klinischen Effekte.

Ziel dieser Arbeit sollte es sein, durch Entwicklung eines neuen Modells zu den Vorgängen des transmembranen Stofftransportes zu neuen Möglichkeiten der Beschreibung der Effektivität des Transportvorganges zu kommen. Mit Hilfe dieser neuen Möglichkeiten sollte der Einfluss von Flussmanipulationen für die Effektivitätssteigerung der Albumindialyse untersucht werden.

In zwei Versuchsreihen wurde mit Hilfe eines geschlossenen Versuchsaufbaus, bestehend aus zwei Kreisläufen mit Reservoir und einem Dialysator, der Stofftransport über die Membran bei unterschiedlichen Flussmanipulationen untersucht. Flussgeschwindigkeit und andere Parameter, die den Stofftransport

beeinflussen, waren während der Experimente konstant und untereinander vergleichbar. Die Flussmanipulationen wurden durch wechselseitiges Abklemmen der Dialysatorenausgänge erreicht, wobei die Flussrate in beiden Kreisläufen konstant gehalten wurde. Hierdurch wurde ein Flüssigkeitsstrom wechselnder Richtung durch die Membran generiert. Pro Versuchsreihe wurden 6 Experimente mit unterschiedlicher Dauer der Durchströmung durchgeführt (Abklemmzeit der Dialysatorenausgänge; 0sec – keine Flussmanipulation, 1sec, 3sec, 5sec, 7sec und 10sec). Die beiden Versuchsreihen unterschieden sich nur durch Verwendung unterschiedlicher Dialysatoren – Gambro P21S (Polyamid) und Fresenius SUPERFLUX F800S (Polysulfon).

Die Analyse aller Versuchsergebnisse ergab, dass die Albuminkonzentrationen über die Dauer der Experimente in beiden Kreisläufen konstant waren, es konnte keine substantielle Menge Albumin die Membran passieren. Die Modellsubstanzen wurden bei allen Experimenten über die Membran vom Plasma- in den Dialysatkreislauf transportiert, bis sich ein Gleichgewicht einstellte.

Substanzielle Mengen der Modellsubstanzen wurden nach den Versuchen weder im Plasma noch im Dialysat gefunden und wurden offensichtlich im Verlauf der Experimente an die Membran gebunden. Eine Beteiligung dieses Vorgangs am Stofftransport wird vermutet, kann mit den Daten dieser Arbeit aber nicht gezeigt werden.

Die Bewertung und der Vergleich der Effektivität des Stofftransportes über die bisher üblichen Konzentrationskurven waren nicht suffizient. Es wurde eine Darstellungsform entwickelt, die den Stofftransport pro Gradienteneinheit und Zeiteinheit darstellt. Hierbei wurde offensichtlich, dass ein Transport von proteingebundenen Stoffen über die Dialysemembran auch gegen einen Konzentrationsgradienten stattfinden kann. Der Unterschied der Gesamtkonzentration der Modellsubstanzen zwischen Plasma und Dialysat kann damit nicht die antreibende Kraft für den Mechanismus sein. Es konnte gezeigt werden, dass der transmembrane Stofftransport dann gegen Null geht, wenn das Ligand(Modellsubstanz)/Trägermolekül(Albumin)-Verhältnis zwischen Plasma und Dialysat ausgeglichen ist. Makroskopisch ist damit der Unterschied dieses

Verhältnisses (Modellsubstanz/Albumin) zwischen Plasma und Dialysat der den Transport antreibende Gradient. Mikroskopisch bzw. thermodynamisch ist der Konzentrationsgradient der ungebundenen Substanzkonzentration in einer membranahen Schicht am Transportvorgang beteiligt. Die dadurch stattfindende freie Diffusion der ungebundenen Moleküle löst wiederum die Bindungs- und Ablösungsvorgänge an und von den Albuminmolekülen aus. Die makroskopische Beschreibung des Transportvorganges an der Dialysemembran wurde mit einer Abwandlung des Fick'schen Diffusionsgesetzes dargestellt.

Die in den Versuchen durchgeführten Flussmanipulationen haben einen Einfluss auf die Effektivität der Albumindialyse. Die Transportrate pro Gradienteneinheit konnte in beiden Versuchsreihen signifikant bis zu einem Maximum gesteigert werden. Ursache dieser Effektivitätserhöhung ist wahrscheinlich eine Kombination von erhöhtem konvektivem Transport der ungebundenen Substratmoleküle über die Membran und die optimierte Durchspülung der porösen Membranstützschiicht, die bei normaler Durchströmung des Dialysators eine direkte Interaktion des vorbeiströmenden Albumindialysats mit der funktionellen Trennschicht der Membran eher behindert. Die optimale Flussmanipulation ermöglicht eine ausreichende Kontaktzeit der Albuminmoleküle mit den frei diffundierten ungebundenen Substratmolekülen und einen schnellen Hin- und Abtransport des Albumindialysats zur und von der „Kontaktstelle“.

Ein Engpass für die Entfernung von proteingebundenen Toxinen und Stoffen aus dem Blut mit heute verfügbaren Albumindialysesystemen sind offensichtlich die aus der Nierendialyse übernommenen Membranen. Diese sind konstruktiv für die Entfernung wasserlöslicher Substanzen optimiert. Die adäquate Modulation von Flüssen in heutigen Systemen für die Albumindialyse basierend auf diesen „Nierendialysatoren“ könnte zu einer deutlichen Performanceverbesserung beim Ersatz bzw. der Unterstützung der Entgiftungsfunktion der Leber führen. Letztendlich kann aber solcherart Effektivitätserhöhung nichts an der Notwendigkeit einer an den Besonderheiten des Transportes proteingebundener Stoffe ausgerichtete Neukonstruktion von Membranen ändern. Besonders der Einsatz eines Albumindialysats bringt eine Vielzahl von Vorteilen. Durch die Charakteristik des Moleküls und seiner Bindungsstellen kann eine selektive Entfernung von

nichtwasserlöslichen Substanzen erfolgen. Nur Substanzen, die auch im Blut an Albumin binden, können mittels Albumindialyse entfernt werden. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber Systemen, die durch Direktkontakt von künstlichen Absorbern oder Aktivkohle mit Plasma oder Blut arbeiten.

## Thesen zur Dissertation

### Bewertung der Effektivitätserhöhung der Albumindialyse durch Flussmodulationen auf Basis eines neuen Modells zu Antriebskräften und Transportvorgängen

1. Der menschliche Körper benutzt ein komplexes System an Prozessen, um sich bestimmter Stoffe – Toxine, Stoffwechselprodukte oder andere – zu entledigen. Neben Lungen und Nieren ist die Leber ein weiteres Organsystem, welches selektiv Stoffe ausscheidet, insbesondere nicht oder wenig wasserlösliche. Die Akkumulation dieser Substanzen durch Nicht- oder ungenügende Ausscheidung hat in der Pathogenese bestimmter Krankheitsbilder und Syndrome ihre Bedeutung.
2. Albumin stellt mit ca. 50% die größte Fraktion der Plasmaproteine dar und hat durch die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Bindungsstellen eine hervorragende Bedeutung als Transport-, Regulierungs- und „Abfall“-System sowie Radikalfänger im Körper. Endogene und exogene Stoffe können transportiert werden. Die biologische Aktivität von Substanzen kann durch an- und abbinden „reguliert“ werden. Stoffwechsel- oder Abfallprodukte, Toxine oder andere Stoffe können Ausscheidungsorganen, hier der Leber, zugeführt werden.
3. Die Entfernung der durch unzureichende Exkretionsfunktion der Leber im Blut und Körper akkumulierenden hauptsächlich hydrophoben Stoffe erscheint als aussichtsreiche therapeutische Maßnahme bei einer Reihe von Syndromen. Verschiedenste Techniken wurden in der Historie entwickelt und evaluiert. Die Albumindialyse hat die Fähigkeit gezeigt, hydrophobe Substanzen selektiv und effektiv aus dem Blut entfernen zu können. Mit Hilfe eines albuminhaltigen Dialysats können ebensolche Stoffe über eine semipermeable Membran dem Blut oder Plasma entzogen werden, ohne dass die Trägermoleküle diese passieren.

4. Der Transportvorgang ist kein reiner Diffusionsvorgang; die antreibende Kraft ist nicht auf den Gesamtkonzentrations-Gradienten des jeweiligen Stoffes zurückzuführen, da auch gegen einen solchen Konzentrationsgradienten Moleküle transportiert werden können.
5. Die treibende Kraft für den Transport wird bestimmt durch die Konzentration der hydrophoben Substanz, die Konzentration der Trägermoleküle und deren Bindungsstellen sowie die Bindungskonstante zwischen Trägermolekül und Ligand. Die entsprechende Konstellation lässt auch einen Stofftransport gegen den Gesamtkonzentrations-Gradienten zu.
6. Die Diffusion von ungebundenen Molekülen der hydrophoben Substanz aus dem membrannahen Bereich über die Membran in das Dialysat ermöglicht dort die Bindung dieser an bereitstehende (Albumin-)Trägermoleküle und löst im Plasma eine Dissoziation weiterer Moleküle von ihren Trägern aus. So entsteht wieder ein Konzentrationsgefälle der ungebundenen Substanzmoleküle im membrannahen Bereich. Diese Vorgänge verlaufen fortwährend, bis ein Gleichgewicht hergestellt wird, welches durch die oben beschriebenen Faktoren definiert wird.
7. Der Stofftransport wurde beschrieben und mathematisch dargestellt. Die Effektivität des Transportes wurde als Transportrate pro Zeiteinheit pro Einheit des Gradienten dargestellt und lässt eine einfache Quantifizierung und einen Vergleich zu. Die Transportrate war in allen Experimenten eine lineare Funktion des beschriebenen Gradienten.
8. Mit Hilfe der Flussmanipulationen konnte eine Effektivitätssteigerung des transmembranen Transportes der Modellsubstanzen erreicht und dargestellt werden. Die Effektivitätserhöhung ist wahrscheinlich durch gesteigerten konvektiven Transport ungebundener Moleküle und die verbesserte Durchspülung der Membranstüttschicht verursacht. Weder die Bildung eines „Second Layer“ durch Plasmaproteine an der Membran, noch deren Verhinderung durch die Flussmodulation konnte nachgewiesen werden.



9. Die Effektivität konnte bis zu einem Maximum gesteigert werden und fiel bei weiterer Flussmanipulation wieder ab. Dies kann zurückzuführen sein auf die Druckerhöhung im System nach langzeitiger Blockierung eines Dialysator-Ausganges mit nachfolgender Behinderung des konvektiven Transportes. Des Weiteren spielt möglicherweise die Zeit, die für Bindungs- und Dissoziationsvorgänge benötigt wird eine Rolle sowie die maximale Anzahl der Albuminmoleküle, die pro Durchspülung an die Membran herangeführt werden können.
  
10. Die bisherige Albumindialyse-Technik (insbesondere die Dialysatoren/Membranen) basiert auf der Nieren-Dialysetechnik und ist somit nicht für die Entfernung proteingebundener Moleküle optimiert. Die derzeit verwendeten Membranen behindern durch ihre Konstruktion den Stoffaustausch. Dies könnte durch adäquate Flussmanipulationen oder aber durch Membran-Neuentwicklungen verbessert werden.

## Literaturverzeichnis

1. Drapanas, T., R. Zemel, and J.O. Vang, *Hemodynamics of the isolated perfused pig liver: metabolism according to routes of perfusion and rates of flow*. Ann Surg, 1966. **164**(3): p. 522-37.
2. Swift, J.E., W.R. Ghent, and I.T. Beck, *Direct transhepatic cross-circulation in hepatic coma in man*. Can Med Assoc J, 1967. **97**(24): p. 1435-45.
3. Bellis, *History of the iron lung - respirator*.
4. Drinker, P. and L.A. Shaw, *AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: I. A Design for Adults and Children*. J Clin Invest, 1929. **7**(2): p. 229-47.
5. Shaw, L.A. and P. Drinker, *AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: II. A Design for Small Children and Infants with an Appliance for the Administration of Oxygen and Carbon Dioxide*. J Clin Invest, 1929. **8**(1): p. 33-46.
6. Meyer, J.A., *A practical mechanical respirator, 1929: the "iron lung"*. Ann Thorac Surg, 1990. **50**(3): p. 490-3.
7. Lim, M.W., *The history of extracorporeal oxygenators*. Anaesthesia, 2006. **61**(10): p. 984-95.
8. Bartlett, R.H., *Extracorporeal life support: history and new directions*. Asaio J, 2005. **51**(5): p. 487-9.
9. Cameron, *History of the treatment of renal failure by dialysis*. 1 ed. 2002, New York: Oxford University Press. 353.
10. Boettcher, W., F. Merkle, and H.H. Weitkemper, *History of extracorporeal circulation: the conceptional and developmental period*. J Extra Corpor Technol, 2003. **35**(3): p. 172-83.
11. Bernal, W. and J. Wendon, *Acute liver failure; clinical features and management*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999. **11**(9): p. 977-84.
12. Bernal, W. and J. Wendon, *Liver transplantation in adults with acute liver failure*. J Hepatol, 2004. **40**(2): p. 192-7.
13. Blei, A.T., *Selection for acute liver failure: have we got it right?* Liver Transpl, 2005. **11**(11 Suppl 2): p. S30-4.
14. Bucuvalas, J., N. Yazigi, and R.H. Squires, Jr., *Acute liver failure in children*. Clin Liver Dis, 2006. **10**(1): p. 149-68, vii.
15. Dhawan, A. and G. Mieli-Vergani, *Acute liver failure in neonates*. Early Hum Dev, 2005. **81**(12): p. 1005-10.
16. Jalan, R. and R. Williams, *Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options*. Blood Purif, 2002. **20**(3): p. 252-61.
17. Jalan, R., *Acute liver failure: current management and future prospects*. J Hepatol, 2005. **42** Suppl(1): p. S115-23.
18. Sen, S., R. Williams, and R. Jalan, *The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure*. Liver, 2002. **22** Suppl 2: p. 5-13.
19. Faris, T.D., et al., *Late function of the orthotopic liver homograft*. Surg Forum, 1965. **16**: p. 222-3.
20. Starzl, T.E., T.L. Marchioro, and K.A. Porter, *Progress in homotransplantation of the liver*. Adv Surg, 1966. **2**: p. 295-370.
21. Starzl, T.E., et al., *Orthotopic liver transplantation in ninety-three patients*. Surg Gynecol Obstet, 1976. **142**(4): p. 487-505.
22. Calne, R.Y., et al., *Improved survival after orthotopic liver grafting*. Br Med J (Clin Res Ed), 1981. **283**(6284): p. 115-8.
23. Perlmutter, D., et al., *Liver transplantation in pediatric patients*. Adv Pediatr, 1985. **32**: p. 177-96.
24. Peleman, R.R., et al., *Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults*. Hepatology, 1987. **7**(3): p. 484-9.

25. Jain, A., et al., *Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center*. Ann Surg, 2000. **232**(4): p. 490-500.
26. Friend, P.J. and C.J. Imber, *Current status of liver transplantation*. Methods Mol Biol, 2006. **333**: p. 29-46.
27. Aladag, M., et al., *Compatible ABO Mismatch and Liver Transplantation: a Single Center's Experience*. Exp Clin Transplant, 2006. **4**(1): p. 467-9.
28. van Agthoven, M., et al., *A comparison of the costs and effects of liver transplantation for acute and for chronic liver failure*. Transpl Int, 2001. **14**(2): p. 87-94.
29. Filippini, F., et al., *Cost and outcome analysis and cost determinants of liver transplantation in a European National Health Service hospital*. Transplantation, 2003. **75**(10): p. 1731-6.
30. Moreno, R. and M. Berenguer, *Post-liver transplantation medical complications*. Ann Hepatol, 2006. **5**(2): p. 77-85.
31. Washington, K., *Update on post-liver transplantation infections, malignancies, and surgical complications*. Adv Anat Pathol, 2005. **12**(4): p. 221-6.
32. Mueller, A.R., K.P. Platz, and B. Kremer, *Early postoperative complications following liver transplantation*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(5): p. 881-900.
33. Gustafsson, B.I., et al., *Retransplantation of the liver*. Transplant Proc, 2006. **38**(5): p. 1438-9.
34. Azoulay, D., et al., *Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis*. Ann Surg, 2002. **236**(6): p. 713-21; discussion 721.
35. Jain, A., et al., *Tacrolimus for primary liver transplantation: 12 to 15 years actual follow-up with safety profile*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 1207-10.
36. Kashyap, R., et al., *Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up*. Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1486-7.
37. Fausto, N., J.S. Campbell, and K.J. Riehle, *Liver regeneration*. Hepatology, 2006. **43**(2 Suppl 1): p. S45-53.
38. Michalopoulos, G.K. and M. DeFrances, *Liver regeneration*. Adv Biochem Eng Biotechnol, 2005. **93**: p. 101-34.
39. Pawlowski, R. and J. Jura, *ALR and liver regeneration*. Mol Cell Biochem, 2006. **288**(1-2): p. 159-69.
40. O'Grady, J.G., *Acute liver failure*. Postgrad Med J, 2005. **81**(953): p. 148-54.
41. O'Grady, J., *Personal view: current role of artificial liver support devices*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**(11): p. 1549-57.
42. Wigg, A.J. and R.T. Padbury, *Liver support systems: promise and reality*. J Gastroenterol Hepatol, 2005. **20**(12): p. 1807-16.
43. Court, F.G., et al., *Bioartificial liver support devices: historical perspectives*. ANZ J Surg, 2003. **73**(9): p. 739-48.
44. Pless, G. and I.M. Sauer, *Bioartificial liver: current status*. Transplant Proc, 2005. **37**(9): p. 3893-5.
45. Bauer, M., M. Paxian, and A. Kortgen, *[Acute liver failure. Current aspects of diagnosis and therapy]*. Anaesthesist, 2004. **53**(6): p. 511-30.
46. O'Grady, J., *Comprehensive Clinical Hepatology*. 2000: Mosby Harcourt Publishers Ltd. p. 1.1-3.16.
47. Bauer, M., J. Winning, and A. Kortgen, *Liver failure*. Curr Opin Anaesthesiol, 2005. **18**(2): p. 111-6.
48. Shawcross, D. and R. Jalan, *Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy*. Lancet, 2005. **365**(9457): p. 431-3.
49. Shawcross, D. and R. Jalan, *The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation*. Cell Mol Life Sci, 2005. **62**(19-20): p. 2295-304.
50. de Knecht, R.J. and S.W. Schalm, *Fulminant hepatic failure: to transplant or not to transplant*. Neth J Med, 1991. **38**(3-4): p. 131-41.

51. Liu, H., S.A. Gaskari, and S.S. Lee, *Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(6): p. 837-42.
52. Gaskari, S.A., H. Honar, and S.S. Lee, *Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006. **3**(6): p. 329-37.
53. Ruiz-del-Arbol, L., et al., *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. Hepatology, 2005. **42**(2): p. 439-47.
54. Ruiz-del-Arbol, L., et al., *Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis*. Hepatology, 2003. **38**(5): p. 1210-8.
55. Shawcross, D.L., et al., *Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same*. Metab Brain Dis, 2005. **20**(3): p. 169-79.
56. Norenberg, M.D., K.V. Rao, and A.R. Jayakumar, *Mechanisms of ammonia-induced astrocyte swelling*. Metab Brain Dis, 2005. **20**(4): p. 303-18.
57. Ranjan, P., et al., *Cytotoxic edema is responsible for raised intracranial pressure in fulminant hepatic failure: in vivo demonstration using diffusion-weighted MRI in human subjects*. Metab Brain Dis, 2005. **20**(3): p. 181-92.
58. Wagner, M. and M. Trauner, *Transcriptional regulation of hepatobiliary transport systems in health and disease: implications for a rationale approach to the treatment of intrahepatic cholestasis*. Ann Hepatol, 2005. **4**(2): p. 77-99.
59. Zollner, G., et al., *Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis*. J Hepatol, 2003. **38**(6): p. 717-27.
60. Trauner, M., P. Fickert, and R.E. Stauber, *Inflammation-induced cholestasis*. J Gastroenterol Hepatol, 1999. **14**(10): p. 946-59.
61. Moller, S. and J.H. Henriksen, *Cardiopulmonary complications in chronic liver disease*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(4): p. 526-38.
62. Teuber, G., et al., *Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis*. Eur J Intern Med, 2002. **13**(5): p. 311-318.
63. Eichhorst, S.T., *Modulation of apoptosis as a target for liver disease*. Expert Opin Ther Targets, 2005. **9**(1): p. 83-99.
64. Neuman, M.G., *Cytokines--central factors in alcoholic liver disease*. Alcohol Res Health, 2003. **27**(4): p. 307-16.
65. Neuman, M.G., *Apoptosis in liver disease*. Rom J Gastroenterol, 2002. **11**(1): p. 3-7.
66. Paumgartner, G., *Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(28): p. 4445-51.
67. Kapitulnik, J., *Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties*. Mol Pharmacol, 2004. **66**(4): p. 773-9.
68. Seth, R., et al., *In vitro assessment of copper-induced toxicity in the human hepatoma line, Hep G2*. Toxicol In Vitro, 2004. **18**(4): p. 501-9.
69. Ytrebo, L.M., et al., *Interorgan ammonia, glutamate and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. **291**(3): p. G373-81.
70. Olde Damink, S.W., et al., *Interorgan ammonia metabolism in liver failure*. Neurochem Int, 2002. **41**(2-3): p. 177-88.
71. Mookerjee, R.P., et al., *Inflammation is an important determinant of levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) in acute liver failure*. Liver Transpl, 2007. **13**(3): p. 400-5.
72. Leung, P.S., et al., *Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis*. Hepatology, 2007. **46**(5): p. 1436-42.
73. Detry, O., et al., *Oxidative stress in the liver and the brain of rats in fulminant hepatic failure*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2883-5.
74. Barshes, N.R., et al., *Support for the acutely failing liver: a comprehensive review of historic and contemporary strategies*. J Am Coll Surg, 2005. **201**(3): p. 458-76.
75. Abouna, G.M., et al., *Acute hepatic coma successfully treated by extracorporeal baboon liver perfusions*. Br Med J, 1972. **1**(5791): p. 23-5.

76. Abouna, G.M., et al., *Extracorporeal liver perfusion system for successful hepatic support pending liver regeneration or liver transplantation: a pre-clinical controlled trial*. Transplantation, 1999. **67**(12): p. 1576-83.
77. Naruse, K., W. Tang, and M. Makuuchi, *Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(10): p. 1516-21.
78. Stadlbauer, V. and R. Jalan, *Acute liver failure: liver support therapies*. Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(2): p. 215-21.
79. Rozga, J., *Liver support technology--an update*. Xenotransplantation, 2006. **13**(5): p. 380-9.
80. Strain, *A bioartificial liver - state of the art*. Science, 2002. **295**(5557): p. 1005-9.
81. Zinchenko, Y.S., C.R. Culberson, and R.N. Cogger, *Contribution of non-parenchymal cells to the performance of micropatterned hepatocytes*. Tissue Eng, 2006. **12**(8): p. 2241-1251.
82. Kelly, J.H., et al., *Assessment of an extracorporeal liver assist device in anhepatic dogs*. Artif Organs, 1992. **16**(4): p. 418-22.
83. Rozga, J., et al., *Development of a bioartificial liver: properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells*. Hepatology, 1993. **17**(2): p. 258-65.
84. Gerlach, J., et al., *Use of hepatocytes in adhesion and suspension cultures for liver support bioreactors*. Int J Artif Organs, 1989. **12**(12): p. 788-92.
85. Gerlach, J., *Hybrid liver support*. Int J Artif Organs, 1996. **19**(1): p. 1-2.
86. Calise, F., et al., *Functional evaluation of the AMC-BAL to be employed in a multicentric clinical trial for acute liver failure*. Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 647-9.
87. van de Kerkhove, M.P., et al., *Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver*. Int J Artif Organs, 2002. **25**(10): p. 950-9.
88. van de Kerkhove, M.P., et al., *Liver support therapy: an overview of the AMC-bioartificial liver research*. Dig Surg, 2005. **22**(4): p. 254-64.
89. Poyck, P.P., et al., *In vitro comparison of two bioartificial liver support systems: MELS CellModule and AMC-BAL*. Int J Artif Organs, 2007. **30**(3): p. 183-91.
90. Patzer, J.F., 2nd, et al., *Novel bioartificial liver support system: preclinical evaluation*. Ann N Y Acad Sci, 1999. **875**: p. 340-52.
91. Abu-Absi, S.F., et al., *Characterization of a hollow fiber bioartificial liver device*. Artif Organs, 2005. **29**(5): p. 419-22.
92. Min, A.D. and N.D. Theise, *Prospects for cell-based therapies for liver disease*. Panminerva Med, 2004. **46**(1): p. 43-8.
93. Soto-Gutierrez, A., et al., *Differentiation of human embryonic stem cells to hepatocytes using deleted variant of HGF and poly-amino-urethane-coated nonwoven polytetrafluoroethylene fabric*. Cell Transplant, 2006. **15**(4): p. 335-41.
94. Soto-Gutierrez, A., et al., *Construction and transplantation of an engineered hepatic tissue using a polyaminourethane-coated nonwoven polytetrafluoroethylene fabric*. Transplantation, 2007. **83**(2): p. 129-37.
95. Schwartz, R.E., et al., *Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells*. J Clin Invest, 2002. **109**(10): p. 1291-302.
96. Stange, J., et al., *Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation*. Liver Transpl, 2000. **6**(5): p. 603-13.
97. Di Nicuolo, G., et al., *No evidence of in vitro and in vivo porcine endogenous retrovirus infection after plasmapheresis through the AMC-bioartificial liver*. Xenotransplantation, 2005. **12**(4): p. 286-92.
98. Killey, et al., *Ammonia intoxication treated with hemodialysis*. N Engl J Med, 1958(259): p. 1156-1161.
99. Opolon, P., et al., *Hepatic failure coma (HFC) treated by polyacrylonitrile membrane (PAN) hemodialysis (HD)*. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1976. **22**: p. 701-10.



100. Denis, J., et al., *Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane*. Gut, 1978. **19**(9): p. 787-93.
101. Opolon, P., *High-permeability membrane hemodialysis and hemofiltration in acute hepatic coma: experimental and clinical results*. Artif Organs, 1979. **3**(4): p. 354-60.
102. Yoshiba, M., et al., *Hemodiafiltration treatment of deep hepatic coma by protein passing membrane: case report*. Artif Organs, 1986. **10**(5): p. 417-9.
103. Sabin, S. and J.A. Merritt, *Treatment of hepatic coma in cirrhosis by plasmapheresis and plasma infusion (plasma exchange)*. Ann Intern Med, 1968. **68**(1): p. 1-7.
104. Linenberger, M.L. and T.H. Price, *Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: part 1: technical and physiological considerations*. J Intensive Care Med, 2005. **20**(1): p. 18-27.
105. Linenberger, M.L. and T.H. Price, *Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: Part II: Clinical indications and applications*. J Intensive Care Med, 2005. **20**(2): p. 88-103.
106. Mitzner, S.R., et al., *Extracorporeal support of the failing liver*. Curr Opin Crit Care, 2002. **8**(2): p. 171-7.
107. Willson, R.A., et al., *Rapid removal of paracetamol by haemoperfusion through coated charcoal. In vivo and in-vitro studies in the pig*. Lancet, 1973. **1**(7794): p. 77-9.
108. Gazzard, B.G., et al., *Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure*. Lancet, 1974. **1**(7870): p. 1301-7.
109. Williams, R., *The elusive goal of liver support--quest for the Holy Grail*. Clin Med, 2006. **6**(5): p. 482-7.
110. Weston, M.J., et al., *Platelet function in fulminant hepatic failure and effect of charcoal haemoperfusion*. Gut, 1977. **18**(11): p. 897-902.
111. O'Grady, J.G., et al., *Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure*. Gastroenterology, 1988. **94**(5 Pt 1): p. 1186-92.
112. Weston, M.J., et al., *Resin column perfusion with whole blood or plasma separated by the continuous flow celltrifuge*. Clin Sci Mol Med, 1975. **48**(3): p. 187-92.
113. Wang, Y.J., et al., *Assessment of resin perfusion in hepatic failure in vitro and in vivo*. World J Gastroenterol, 2004. **10**(6): p. 837-40.
114. Ash, S.R., et al., *Neurologic improvement of patients with hepatic failure and coma during sorbent suspension dialysis*. ASAIO Trans, 1991. **37**(3): p. M332-4.
115. Ash, S.R., et al., *Effect of sorbent-based dialytic therapy with the BioLogic-DT on an experimental model of hepatic failure*. Asaio J, 1993. **39**(3): p. M675-80.
116. Ash, S.R., *Biocompatibility of sorbent suspension dialysis in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(1): p. 219-20.
117. Ash, S.R., T.A. Sullivan, and D.J. Carr, *Sorbent suspensions vs. sorbent columns for extracorporeal detoxification in hepatic failure*. Ther Apher Dial, 2006. **10**(2): p. 145-53.
118. Steczko, J., et al., *Cytokines and endotoxin removal by sorbents and its application in push-pull sorbent-based pheresis: the BioLogic-DTPF System*. Artif Organs, 1999. **23**(4): p. 310-8.
119. Ash, S.R., et al., *Push-pull sorbent-based pheresis and hemodiabsorption in the treatment of hepatic failure: preliminary results of a clinical trial with the BioLogic-DTPF System*. Ther Apher, 2000. **4**(3): p. 218-28.
120. Stange, J., et al., *A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins*. Asaio J, 1993. **39**(3): p. M621-5.
121. Stange, J., et al., *Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins*. Artif Organs, 1993. **17**(9): p. 809-13.
122. Mitzner, S., et al., *Role of transport proteins in bioartificial liver assist systems*. Int J Artif Organs, 1996. **19**(1): p. 49-52.
123. Stange, J. and S. Mitzner, *A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver*. Int J Artif Organs, 1996. **19**(11): p. 677-91.

124. Stange, J., et al., *Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support*. Artif Organs, 1999. **23**(4): p. 319-30.
125. Mitzner, S.R., et al., *Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial*. Liver Transpl, 2000. **6**(3): p. 277-86.
126. Kreymann, B., et al., *Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins*. J Hepatol, 1999. **31**(6): p. 1080-5.
127. Seige, M., et al., *Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis*. Transplant Proc, 1999. **31**(1-2): p. 1371-5.
128. Novelli, G., et al., *Use of MARS in the treatment of acute liver failure: preliminar monocentric experience*. Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1942-4.
129. Sorkine, P., et al., *Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1332-6.
130. Schmidt, L.E., et al., *Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure*. Liver Transpl, 2001. **7**(8): p. 709-12.
131. Schmidt, L.E., et al., *Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure*. Liver Transpl, 2001. **7**(12): p. 1034-9.
132. Wolff, B., et al., *MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: A single-center experience*. Liver Transpl, 2007. **13**(8): p. 1189-92.
133. Lu, X.B., et al., *[Evaluation of efficacy and safety of using molecular adsorbent recirculating system in the treatment of patients with chronic liver failure]*. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2007. **19**(1): p. 44-6.
134. Moragues Ribes, C., E. Cases Viedma, and M. Ruano Marco, *[Albumin dialysis in patients with acute exacerbation of chronic liver failure in an intensive care unit]*. Med Clin (Barc), 2006. **127**(17): p. 641-4.
135. Stefoni, S., et al., *Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative results in 22 patients*. Int J Artif Organs, 2006. **29**(2): p. 207-18.
136. Debray, D., N. Yousef, and P. Durand, *New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: potential for pediatric patients*. Paediatr Drugs, 2006. **8**(1): p. 1-13.
137. Koivusalo, A.M., et al., *Experience of Mars therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency*. Transplant Proc, 2005. **37**(8): p. 3315-7.
138. Di Campli, C., et al., *Catholic university experience with molecular adsorbent recycling system in patients with severe liver failure*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2547-50.
139. Choi, J.Y., et al., *Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation -- a pilot study*. Liver Int, 2005. **25**(4): p. 740-5.
140. Sen, S., et al., *Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study*. Liver Transpl, 2004. **10**(9): p. 1109-19.
141. Khuroo, M.S. and K.L. Farahat, *Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis*. Liver Transpl, 2004. **10**(9): p. 1099-106.
142. Catalina, M.V., et al., *Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure*. Liver Int, 2003. **23 Suppl 3**: p. 39-43.
143. Mullhaupt, B., et al., *First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure*. Liver, 2002. **22 Suppl 2**: p. 59-62.

144. Wilmer, A., et al., *The Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure: clinical results at the K.U. Leuven*. Liver, 2002. **22 Suppl 2**: p. 52-5.
145. Klammt, S., et al., *Extracorporeal liver support by recirculating albumin dialysis: analysing the effect of the first clinically used generation of the MARSsystem*. Liver, 2002. **22 Suppl 2**: p. 30-4.
146. Steiner, C. and S. Mitzner, *Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry*. Liver, 2002. **22 Suppl 2**: p. 20-5.
147. Mitzner, S.R., et al., *Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system*. Ther Apher, 2001. **5**(5): p. 417-22.
148. Dethloff, T., et al., *Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: A randomized controlled study*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(13): p. 2065-71.
149. Hassanein, T.I., et al., *Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis*. Hepatology, 2007. **46**(6): p. 1853-62.
150. Nadalin, S., et al., *Paediatric acute liver failure and transplantation: the University of Essen experience*. Transpl Int, 2007. **20**(6): p. 519-27.
151. Covic, A., I.D. Maftai, and P. Gusbeth-Tatomir, *Acute liver failure due to leptospirosis successfully treated with MARS (molecular adsorbent recirculating system) dialysis*. Int Urol Nephrol, 2007. **39**(1): p. 313-6.
152. Mora, J.M., et al., *[MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) as hepatic extracorporeal care in serious acute liver failure of alcoholic etiology]*. Med Intensiva, 2006. **30**(8): p. 402-6.
153. Penafiel, A., et al., *Use of molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure attributable to dengue hemorrhagic fever*. J Intensive Care Med, 2006. **21**(6): p. 369-71.
154. Camus, C., et al., *Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation*. Intensive Care Med, 2006. **32**(11): p. 1817-25.
155. Schott, U., B.A. Henriksson, and P. Hansson, *[Exertional heat stroke caused severe hepatic and renal failure. Liver dialysis by means of MARS tested for the first time in this setting]*. Lakartidningen, 2006. **103**(26-27): p. 2050-3.
156. Trittenwein, G., et al., *Bridging to transplantation in acute liver failure in a 7-month-old infant*. Wien Klin Wochenschr, 2006. **118**(9-10): p. 298-301.
157. Saliba, F., *The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure*. Crit Care, 2006. **10**(1): p. 118.
158. Doria, C., et al., *Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience*. Dig Dis Sci, 2006. **51**(1): p. 47-53.
159. Inderbitzin, D., et al., *Molecular adsorbent recirculating system for the treatment of acute liver failure in surgical patients*. J Gastrointest Surg, 2005. **9**(8): p. 1155-61; discussion 1161-2.
160. Tsai, S.H., et al., *Acute fulminant hepatitis B in a patient with diabetic nephropathy treated successfully with concomitant lamivudine and molecular adsorbents recirculating system*. J Infect, 2006. **53**(1): p. e19-23.
161. Tsai, M.H., et al., *Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with hepatitis B-associated fulminant hepatic failure*. Int J Clin Pract, 2005. **59**(11): p. 1289-94.
162. Sein Anand, J., Z. Chodorowski, and P. Hydzik, *Molecular adsorbent recirculating system--MARS as a bridge to liver transplantation in amanita phalloides intoxication*. Przegl Lek, 2005. **62**(6): p. 480-1.



163. Hydzik, P., et al., *[Liver albumin dialysis (MARS)--treatment of choice in Amanita phalloides poisoning?]*. Przegl Lek, 2005. **62**(6): p. 475-9.
164. Lionte, C., L. Sorodoc, and V. Simionescu, *Successful treatment of an adult with Amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS)*. Rom J Gastroenterol, 2005. **14**(3): p. 267-71.
165. Mecarelli, O., et al., *Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (Mars)*. Epilepsia, 2005. **46**(10): p. 1687-9.
166. Novelli, G., et al., *Molecular adsorbent recirculating system treatment for acute hepatic failure in patients with hepatitis B undergoing chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2560-2.
167. Novelli, G., et al., *One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2557-9.
168. Lee, K.H., et al., *Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialysis following drug-induced liver failure*. Liver Int, 2005. **25**(5): p. 973-7.
169. Lai, W.K., et al., *The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure*. Intensive Care Med, 2005. **31**(11): p. 1544-9.
170. Tissieres, P., J.S. Sasbon, and D. Devictor, *Liver support for fulminant hepatic failure: is it time to use the molecular adsorbents recycling system in children?* Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(5): p. 585-91.
171. Biais, M., et al., *[Heat stroke and fulminans hepatitis: is MARS system relevant?]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2005. **24**(11-12): p. 1393-6.
172. Mendez-Sanchez, N., et al., *Acute liver failure and the Molecular Adsorbents Recirculating System: early experience in a tertiary care hospital in Mexico City*. Ann Hepatol, 2004. **3**(4): p. 164-6.
173. Da Costa, M., et al., *MARS liver dialysis in children with acute liver failure*. Ann Acad Med Singapore, 2004. **33**(5 Suppl): p. S73-4.
174. Ding, Y.T., et al., *Molecular adsorbent recycling system in treating patients with acute liver failure: a bridge to liver transplantation*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004. **3**(4): p. 508-10.
175. Hydzik, P., et al., *[Liver albumin dialysis--application in acetaminophen poisoning]*. Przegl Lek, 2004. **61**(4): p. 377-82.
176. Contreras, J., et al., *[Albumin dialysis MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) as a bridge for liver transplantation in acute liver failure. Report of three cases]*. Rev Med Chil, 2004. **132**(5): p. 601-7.
177. Zhou, X.M., et al., *Clinical experience with molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with drug-induced liver failure*. Artif Organs, 2004. **28**(5): p. 483-6.
178. Wu, B.F. and M.M. Wang, *Molecular adsorbent recirculating system in dealing with maternal Amanita poisoning during the second pregnancy trimester: a case report*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004. **3**(1): p. 152-4.
179. Felldin, M., et al., *[Liver dialysis using MARS in acute hepatic failure. Promising results in a pilot setting]*. Lakartidningen, 2003. **100**(47): p. 3836-8, 3841.
180. Covic, A., et al., *Successful use of Molecular Adsorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion*. Liver Int, 2003. **23 Suppl 3**: p. 21-7.
181. Catalina, M.V., et al., *[Liver failure due to mushroom poisoning: clinical course and new treatment perspectives]*. Gastroenterol Hepatol, 2003. **26**(7): p. 417-20.
182. Manz, T., et al., *Liver support--a task for nephrologists? Extracorporeal treatment of a patient with fulminant Wilson crisis*. Blood Purif, 2003. **21**(3): p. 232-6.
183. Schmidt, L.E., et al., *Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial*. Liver Transpl, 2003. **9**(3): p. 290-7.

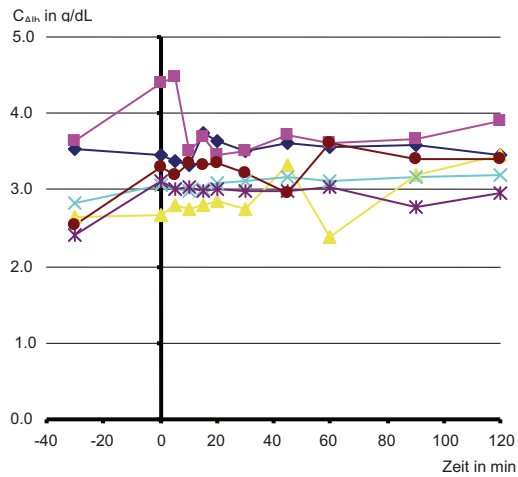
184. Jalan, R., et al., *Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis*. J Hepatol, 2003. **38**(1): p. 24-31.
185. Sen, S., et al., *Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease*. Liver Transpl, 2002. **8**(10): p. 962-7.
186. Shi, Y., et al., *MARS: optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning--a case report*. Liver, 2002. **22 Suppl 2**: p. 78-80.
187. Prokurat, S., et al., *MARS procedure as a bridge to combined liver-kidney transplantation in severe chromium-copper acute intoxication: a paediatric case report*. Liver, 2002. **22 Suppl 2**: p. 76-7.
188. Novelli, G., et al., *MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure*. Liver, 2002. **22 Suppl 2**: p. 43-7.
189. Hetz, H., et al., *Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study*. Liver Transpl, 2006. **12**(9): p. 1357-64.
190. Scheingraber, S., et al., *Indocyanine green elimination but not bilirubin indicates improvement of graft function during MARS therapy*. Clin Transplant, 2007. **21**(6): p. 689-95.
191. Hein, O.V., et al., *Molecular adsorbents recirculating system dialysis for liver insufficiency and sepsis following right ventricular assist device after cardiac surgery*. Artif Organs, 2004. **28**(8): p. 747-50.
192. Rittler, P., et al., *Use of the molecular adsorbent recycling system in the treatment of postoperative hepatic failure and septic multiple organ dysfunction--preliminary results*. Liver Int, 2004. **24**(2): p. 136-41.
193. Faybik, P., et al., *Liver support in fulminant liver failure after hemorrhagic shock*. Wien Klin Wochenschr, 2003. **115**(15-16): p. 595-8.
194. Montero, J.L., et al., *Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (MARS)*. Transplant Proc, 2006. **38**(8): p. 2511-3.
195. Anand, J.S., et al., *Cholestasis induced by parabolan successfully treated with the molecular adsorbent recirculating system*. Asaio J, 2006. **52**(1): p. 117-8.
196. Greaves, M.W., *Itch in systemic disease: therapeutic options*. Dermatol Ther, 2005. **18**(4): p. 323-7.
197. Acevedo Ribo, M., et al., *Therapy of intractable pruritus with MARS*. Transplant Proc, 2005. **37**(3): p. 1480-1.
198. Pares, A., et al., *Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(6): p. 1105-10.
199. Bellmann, R., et al., *Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis*. Liver Transpl, 2004. **10**(1): p. 107-14.
200. Bellmann, R., et al., *Treatment of intractable pruritus in drug induced cholestasis with albumin dialysis: a report of two cases*. Asaio J, 2004. **50**(4): p. 387-91.
201. Mullhaupt, B., et al., *Successful use of the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in a patient with primary biliary cirrhosis (PBC) and treatment refractory pruritus*. Hepatol Res, 2003. **25**(4): p. 442-446.
202. Doria, C., et al., *Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus*. Liver Transpl, 2003. **9**(4): p. 437-43.
203. Javouhey, E., et al., *Long-lasting extracorporeal albumin dialysis in a child with end-stage renal disease and severe cholestasis*. Pediatr Transplant, 2008.
204. Peters Jr., T., *Albumin - Historical Perspective*, in *All about Albumin*. 1996, Academic Press Inc.: San Diego, London. p. 1-8.
205. Emerson, T.E., Jr., *Unique features of albumin: a brief review*. Crit Care Med, 1989. **17**(7): p. 690-4.

206. Holt, M.E., M.E. Ryall, and A.K. Campbell, *Albumin inhibits human polymorphonuclear leucocyte luminol-dependent chemiluminescence: evidence for oxygen radical scavenging*. Br J Exp Pathol, 1984. **65**(2): p. 231-41.
207. Bourdon, E., et al., *Differential effects of cysteine and methionine residues in the antioxidant activity of human serum albumin*. Free Radic Res, 2005. **39**(1): p. 15-20.
208. Beck, R., et al., *Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells*. Circ Res, 1998. **83**(9): p. 923-31.
209. Ortega, R., et al., *Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study*. Hepatology, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 941-8.
210. Uriz, J., et al., *Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome*. J Hepatol, 2000. **33**(1): p. 43-8.
211. Klammt, S., *Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss behandlungsspezifischer Parameter auf die selektive Elimination albumingebundener Toxine mittels des Molecular Adsorbents Recirculating Systems (MARS)*, in Medizinische Fakultät. 1997, Universität Rostock: Rostock.
212. Looock, J., *Zur Effektivität des Molecular Adsorbents Recirculating Systems (MARS) während der klinischen Anwendung im Leberversagen*, in Medizinische Fakultät. 2001, Universität Rostock: Rostock.
213. Peszynski, P., *Entwicklung eines Tiermodells und begleitende in-vitro Untersuchungen zur Optimierung des Leberunterstützungsverfahrens MARS*, in Medizinische Fakultät. 2003, Universität Rostock: Rostock.
214. Bosch, T., et al., *Effect of protein adsorption on diffusive and convective transport through polysulfone membranes*. Contrib Nephrol, 1985. **46**: p. 14-22.
215. Awad, S.S., et al., *Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin*. Asaio J, 1997. **43**(5): p. M745-9.
216. Sen, S., et al., *Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS)*. Epilepsia, 2003. **44**(2): p. 265-7.
217. Sen, S., et al., *Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs*. Intensive Care Med, 2004. **30**(3): p. 496-501.
218. Steiner, C., et al., *Binding of bilirubin and bromosulphthalein to albumin: implications for understanding the pathophysiology of liver failure and its management*. Liver Transpl, 2004. **10**(12): p. 1531-8.
219. Bauer, W.R. and W. Nadler, *Stationary flow, first passage times, and macroscopic Fick's first diffusion law: application to flow enhancement by particle trapping*. J Chem Phys, 2005. **122**(24): p. 244904.
220. Patzer, J.F., 2nd and S.E. Bane, *Bound solute dialysis*. Asaio J, 2003. **49**(3): p. 271-81.
221. Patzer, J.F., 2nd, S.A. Safta, and R.H. Miller, *Slow continuous ultrafiltration with bound solute dialysis*. Asaio J, 2006. **52**(1): p. 47-58.
222. Patzer, J., *Principles of bound solute dialysis*. Ther Apher Dial, 2006. **10**(2): p. 118-24.

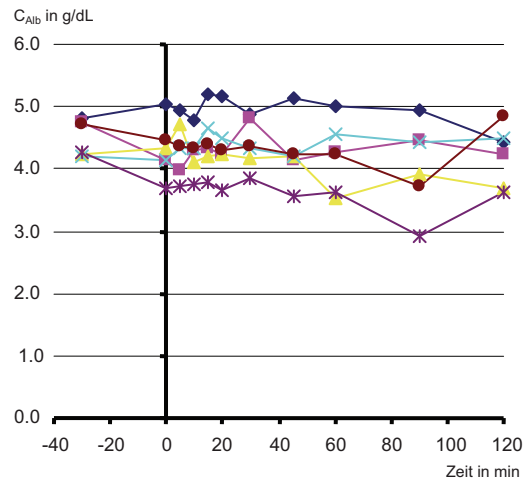
## Anhänge

### Anhang A – Zusätzliche Abbildungen und Grafiken

#### Konzentrationskurven Albumin

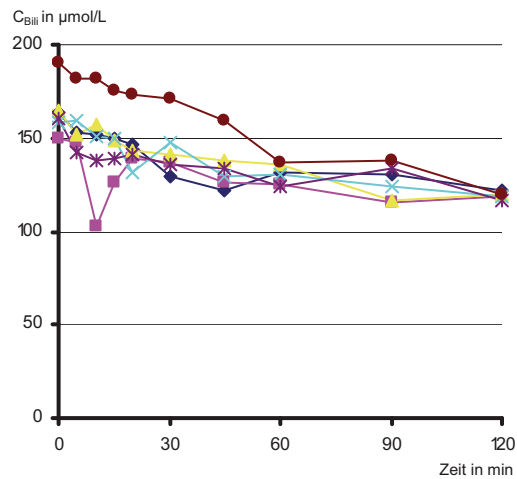


**Abb. A01:** Plasma-Albuminkonzentration  
Versuchsreihe II, SUPERFLUX

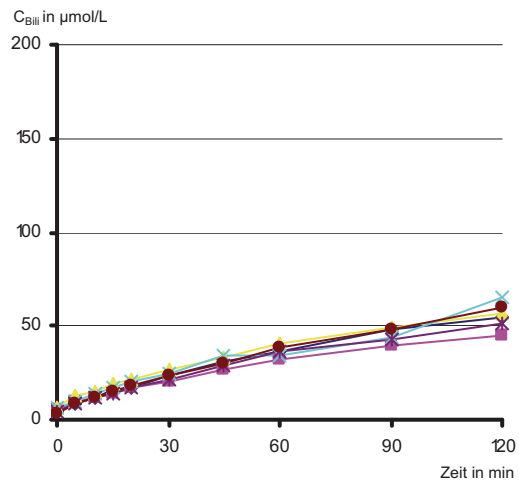


**Abb. A02:** Dialysat-Albuminkonzentration  
Versuchsreihe II, SUPERFLUX

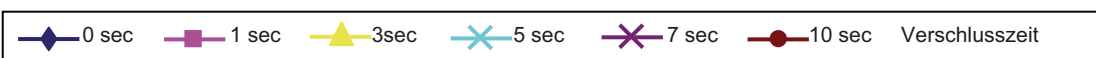
#### Konzentrationskurven Bilirubin

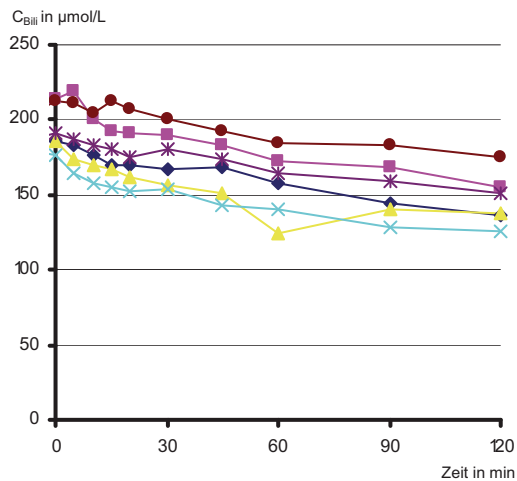


**Abb. A03:** Plasma-Bilirubinkonzentration  
Versuchsreihe I, P21S

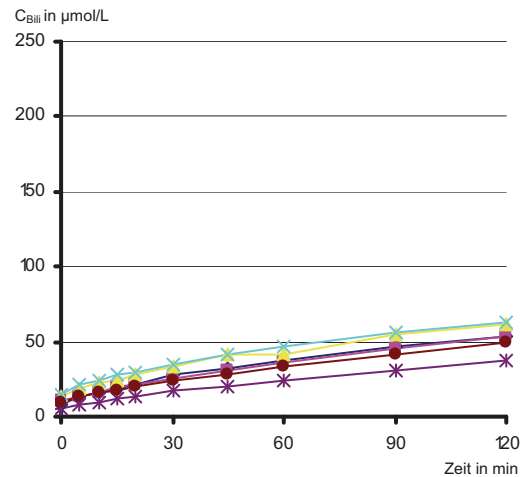


**Abb. A04:** Dialysat-Bilirubinkonzentration  
Versuchsreihe I, P21S



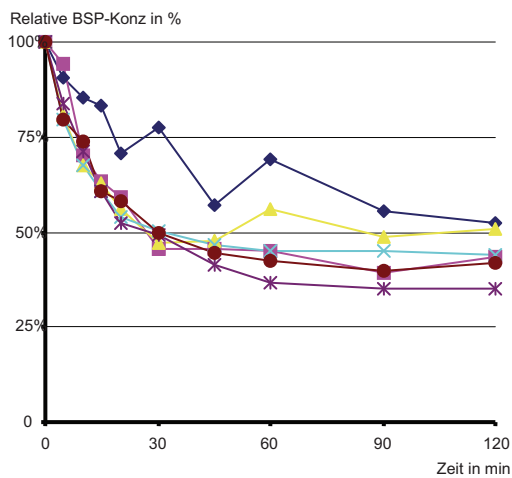


**Abb. A05:** Plasma-Bilirubinkonzentration  
Versuchsreihe II, SUPERFLUX

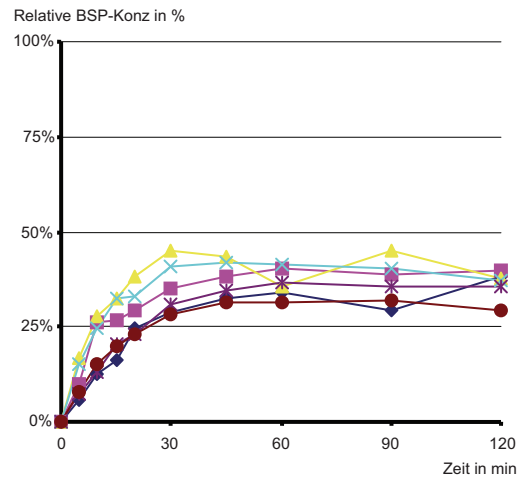


**Abb. A06:** Dialysat-Bilirubinkonzentration  
Versuchsreihe II, SUPERFLUX

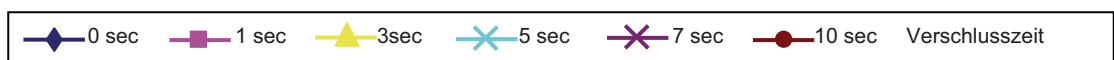
### Relative Konzentration BSP im Vergleich zu PE(0)



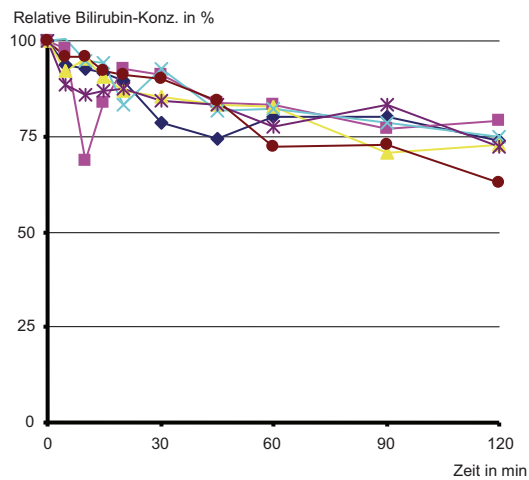
**Abb. A07:** Relative BSP-Konzentration im Plasma,  
bezogen auf  $t_0$  im Plasma; VR II, SUPERFLUX



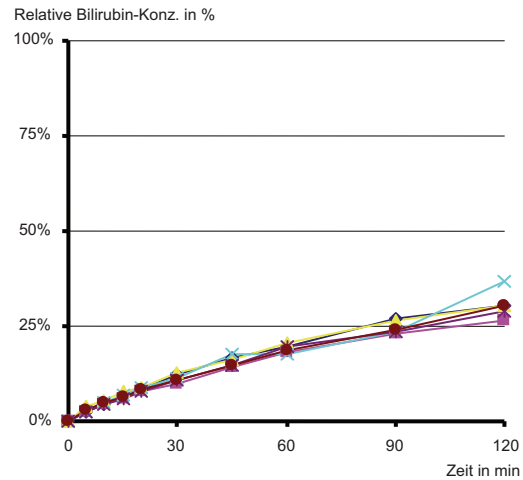
**Abb. A08:** Relative BSP-Konzentration im Dialysat,  
bezogen auf  $t_0$  im Plasma; VR II, SUPERFLUX



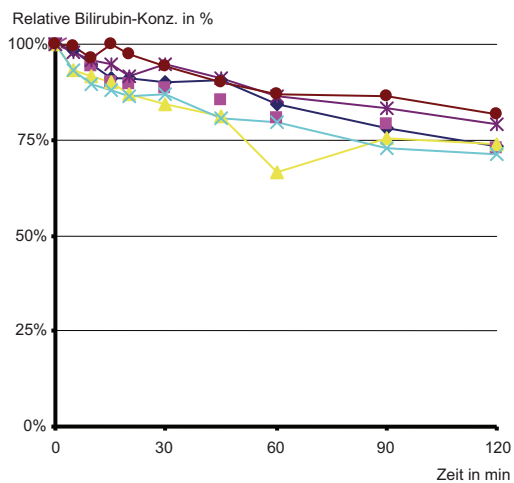
## Relative Konzentration Bilirubin im Vergleich zu PE(0)



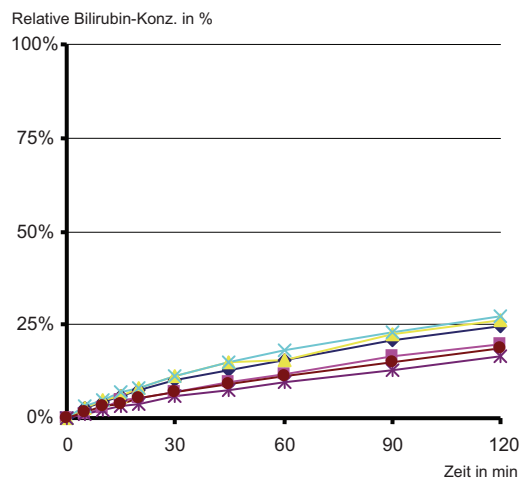
**Abb. A09:** Relative Bilirubin-Konzentration im Plasma, bezogen auf  $t_0$  im Plasma; VR I, P21S



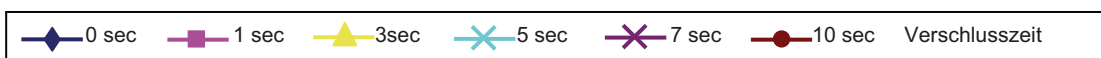
**Abb. A10:** Relative Bilirubin-Konzentration im Dialysat, bezogen auf  $t_0$  im Plasma; VR I, P21S



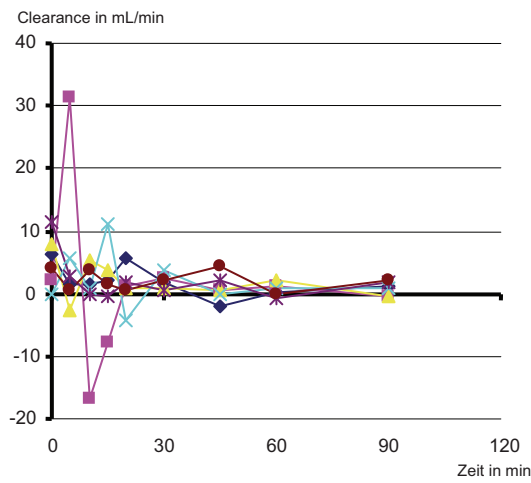
**Abb. A11:** Relative Bilirubin-Konzentration im Plasma, bezogen auf  $t_0$  im Plasma; Versuchsreihe II, SUPERFLUX



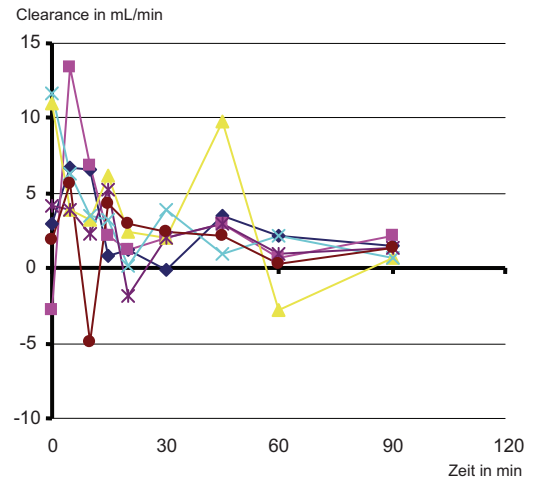
**Abb. A12:** Relative Bilirubin-Konzentration im Dialysat, bezogen auf  $t_0$  im Plasma; Versuchsreihe II, SUPERFLUX



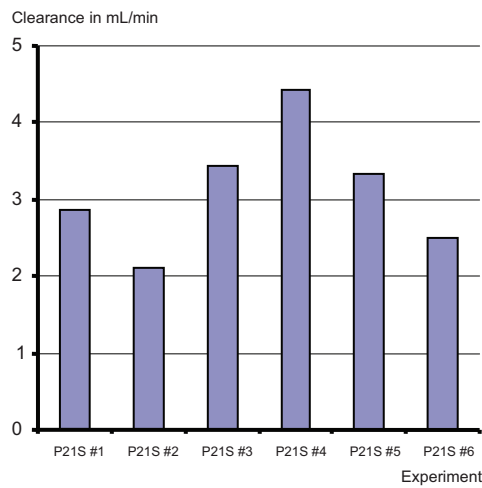
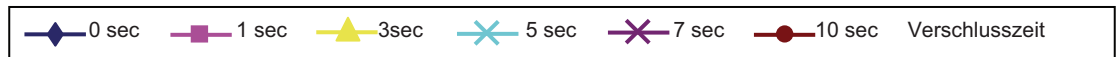
## Clearance-Kurven Bilirubin



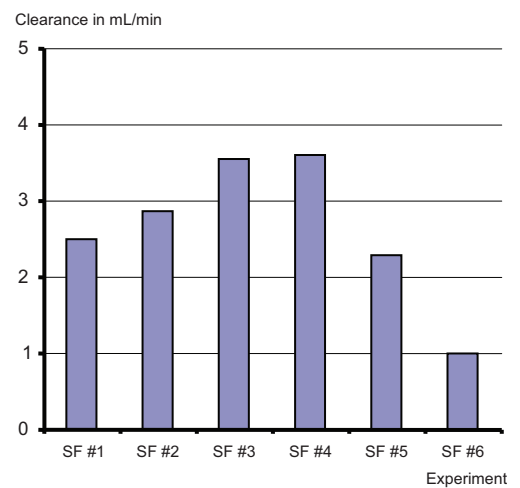
**Abb. A13:** Bilirubin-Clearance  
Versuchssreihe I, P21S



**Abb. A14:** Bilirubin-Clearance  
Versuchssreihe II, SUPERFLUX

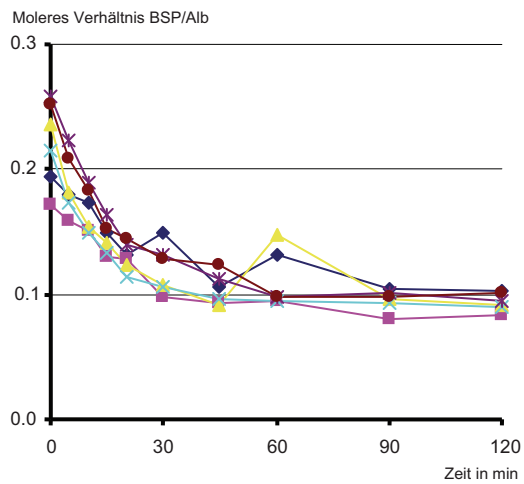


**Abb. A15:** Durchschnittliche Bilirubin-Clearance  
im Zeitraum  $t_0$  bis  $t_{20}$ ; Versuchssreihe I, P21S

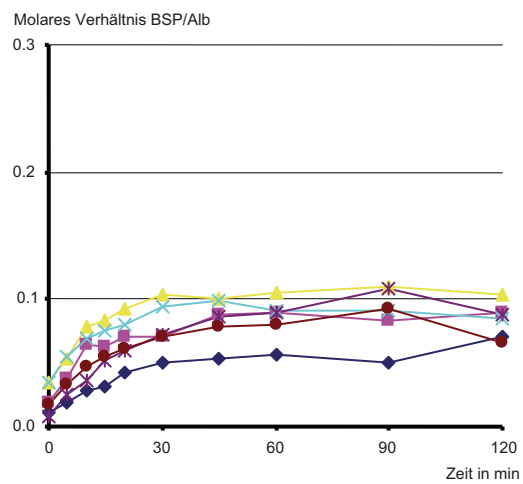


**Abb. A16:** Durchschnittliche Bilirubin-Clearance im  
Zeitraum  $t_0$  bis  $t_{20}$ ; Versuchssreihe II, SUPERFLUX

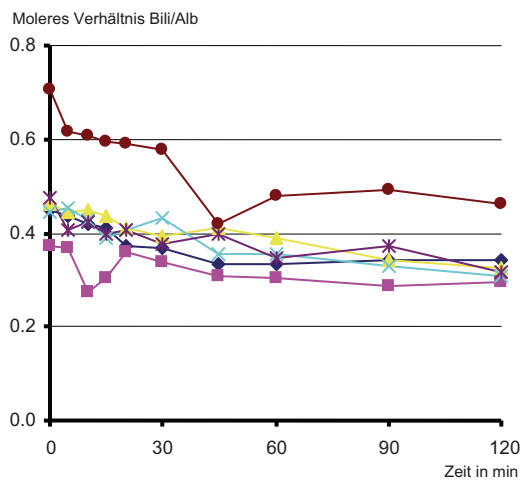
## Albuminbeladung – Molares Verhältnis



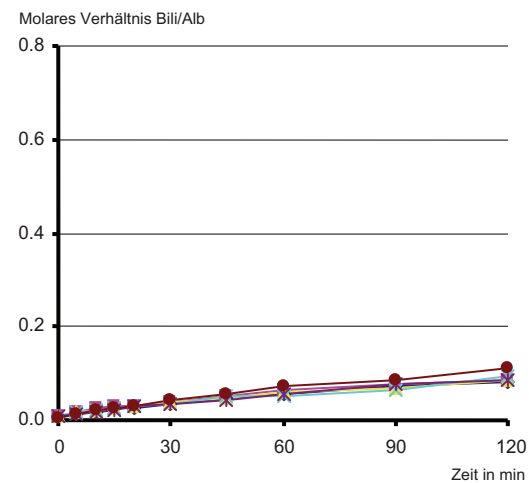
**Abb. A17:** Molares Verhältnis BSP/Albumin im Plasma; Versuchsreihe II, SUPERFLUX



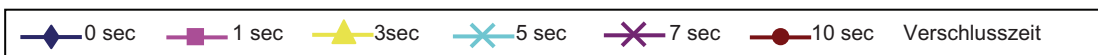
**Abb. A18:** Molares Verhältnis BSP/Albumin im Dialysat; Versuchsreihe II, SUPERFLUX



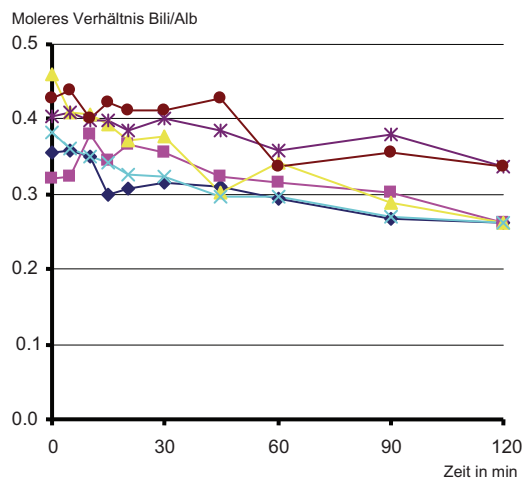
**Abb. A19:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Plasma; Versuchsreihe I, P21S



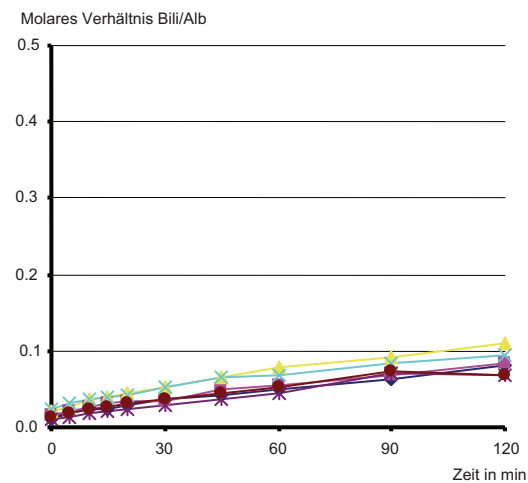
**Abb. A20:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Dialysat; Versuchsreihe I, P21S





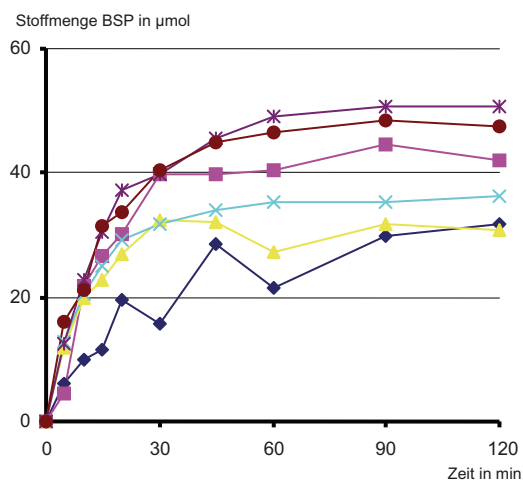


**Abb. A19:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Plasma; Versuchsreihe II, SUPERFLUX

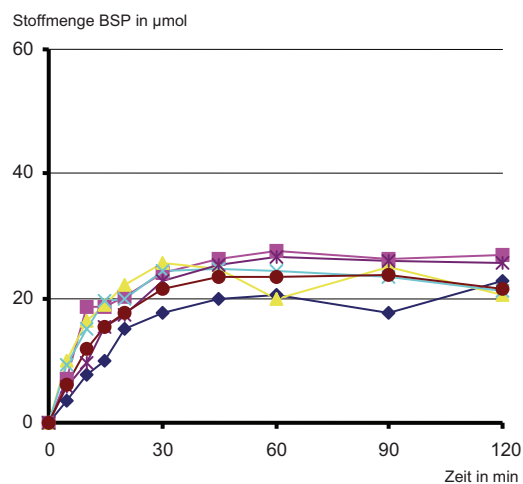


**Abb. A20:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Dialysat; Versuchsreihe II, SUPERFLUX

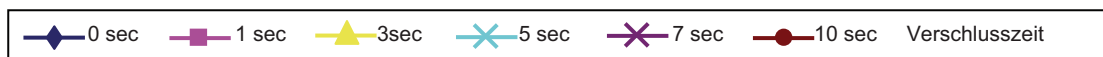
## Stofftransport

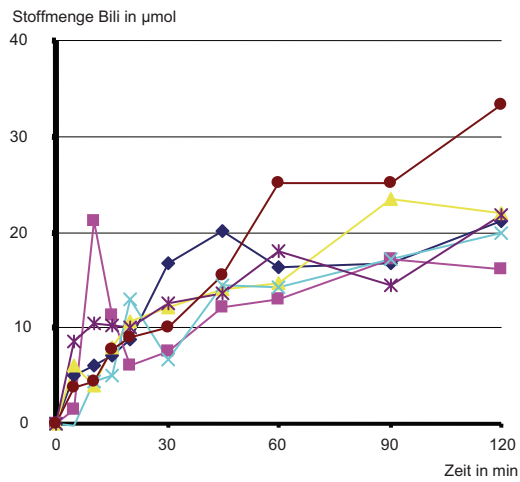


**Abb. A21:** Aus dem Plasma transportierte BSP-Stoffmenge; Versuchsreihe II, SUPERFLUX

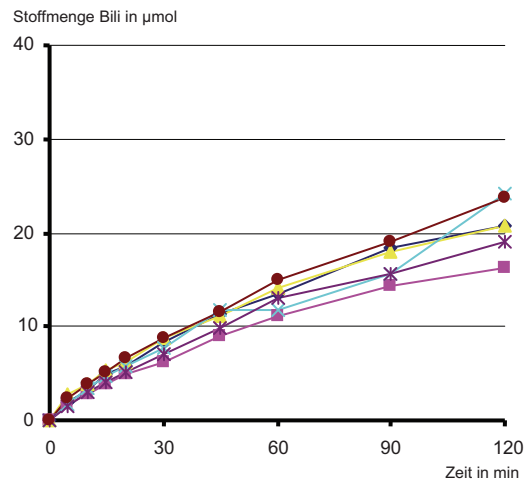


**Abb. A22:** In das Dialysat transportierte BSP-Stoffmenge; Versuchsreihe II, SUPERFLUX

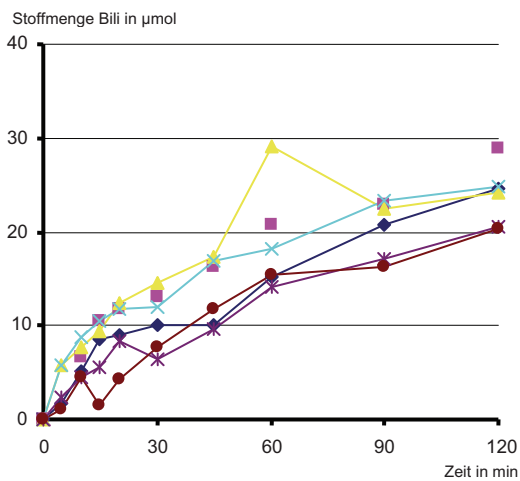




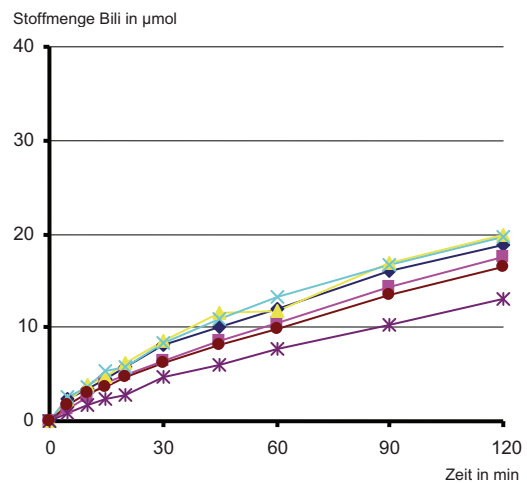
**Abb. A21:** Aus dem Plasma transportierte Bilirubin-Stoffmenge; Versuchsreihe I, P21S



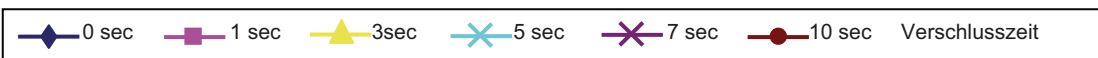
**Abb. A22:** In das Dialysat transportierte Bilirubin-Stoffmenge; Versuchsreihe I, P21S

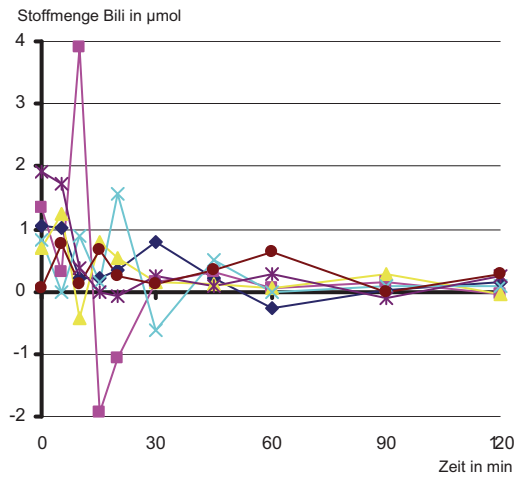


**Abb. A23:** Aus dem Plasma transportierte Bilirubin-Stoffmenge; Versuchsreihe II, SUPERFLUX

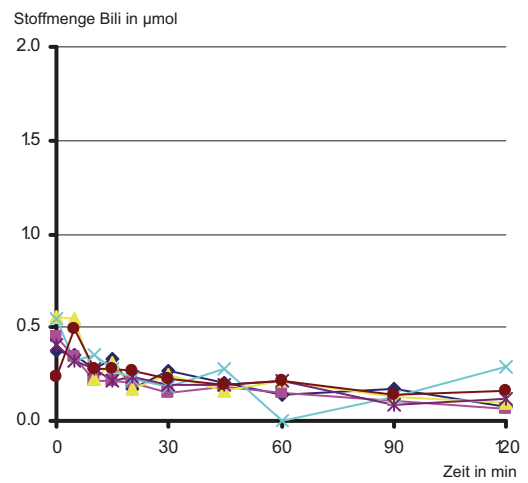


**Abb. A24:** In das Dialysat transportierte Bilirubin-Stoffmenge; Versuchsreihe II, SUPERFLUX

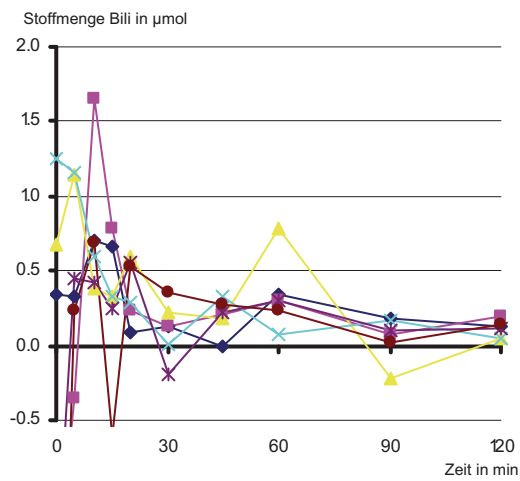




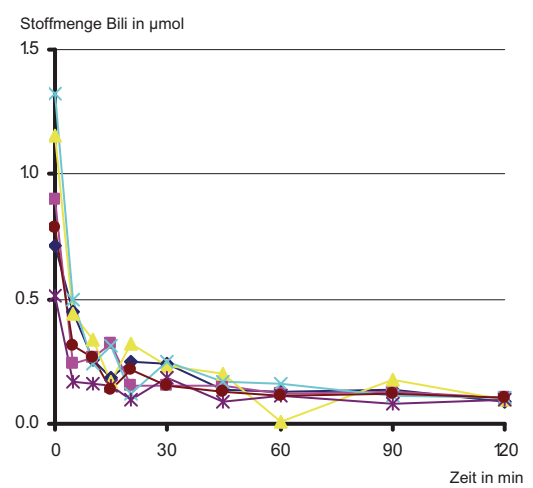
**Abb. A25:** Bilirubin-Transportrate aus dem Plasma; Versuchsreihe I, P21S



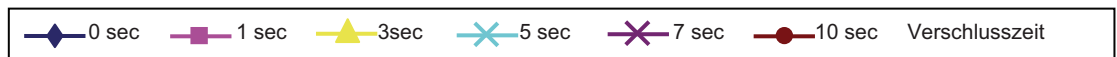
**Abb. A26:** Bilirubin-Transportrate in das Dialysat; Versuchsreihe I, P21S

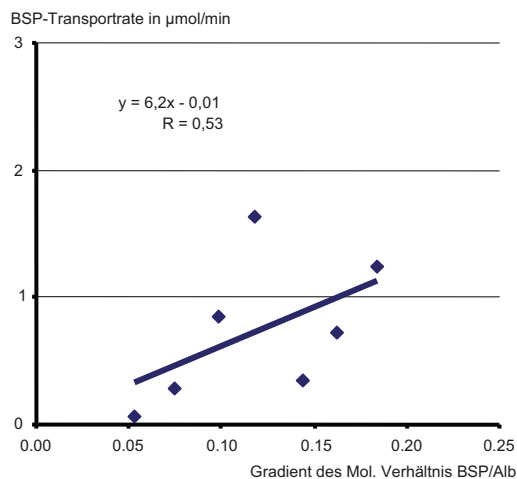


**Abb. A27:** Bilirubin-Transportrate aus dem Plasma; Versuchsreihe I, SUPERFLUX

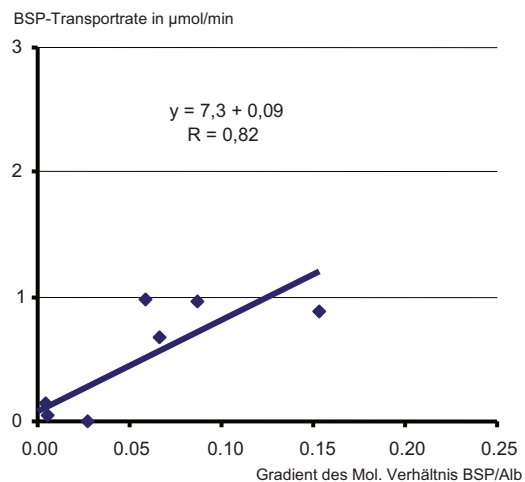


**Abb. A28:** Bilirubin-Transportrate in das Dialysat; Versuchsreihe I, SUPERFLUX

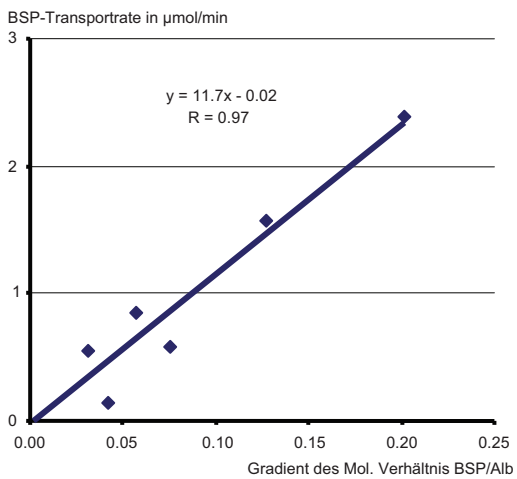




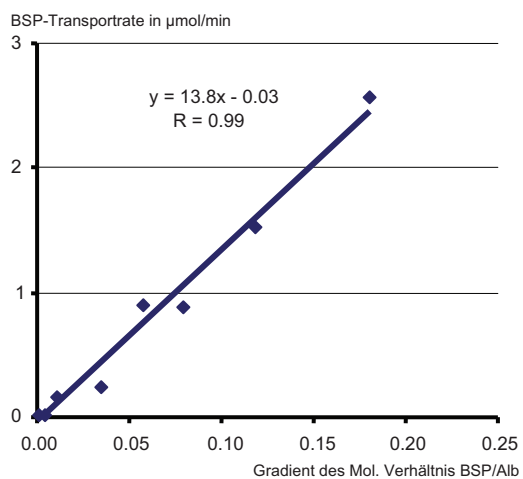
**Abb. A29a:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis; Experiment 1 (0 sec.), Versuchsreihe II, SUPERFLUX



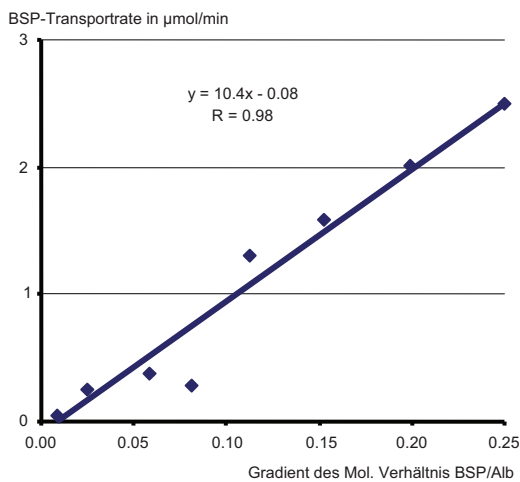
**Abb. A29b:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis; Experiment 2 (1 sec.), Versuchsreihe II, SUPERFLUX



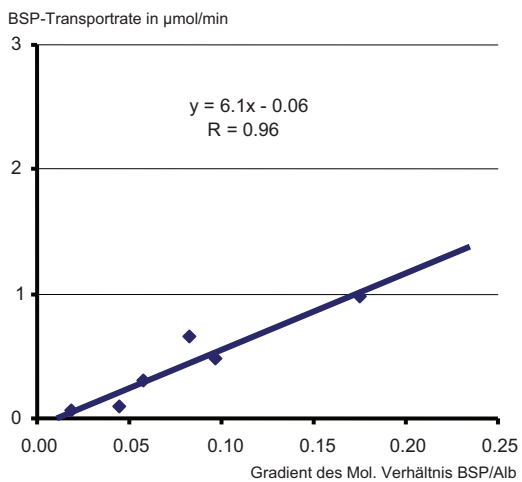
**Abb. A29c:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis; Experiment 3 (3 sec.), Versuchsreihe II, SUPERFLUX



**Abb. A29d:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis; Experiment 4 (5 sec.), Versuchsreihe II, SUPERFLUX



**Abb. A29e:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis; Experiment 5 (7 sec.), Versuchsreihe II, SUPERFLUX



**Abb. A29f:** BSP-Transportrate vs. Gradient Mol. Verhältnis; Experiment 6 (10 sec.), Versuchsreihe II, SUPERFLUX

## Anhang B – Messwerttabellen

### Versuchsreihe I – Membran P21S

Konzentrationen der Modellsubstanzen:

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	145.4	138.2	130.6	131.0	133.3	158.4
5	124.3	114.2	101.9	103.8	110.8	126.3
10	105.9	101.1	89.6	91.4	105.1	109.3
15	93.5	95.5	79.2	75.0	87.6	93.7
20	86.4	84.8	68.7	57.2	82.3	82.2
30	70.8	72.3	59.4	60.4	73.4	68.7
45	61.7	56.3	53.4	50.8	66.6	60.3
60	55.3	58.4	50.4	49.6	55.0	54.8
90	52.4	54.7	48.9	48.5	54.8	52.6
120	51.9	55.4	48.3	47.5	54.4	51.3

**Tab. B01:** BSP-Konzentration Plasma in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	13.9	10.9	18.1	11.1	16.6	6.5
5	29.1	33.3	41.2	36.1	34.2	32.7
10	44.9	44.0	56.7	51.9	47.1	50.9
15	52.7	54.9	67.1	66.4	60.1	61.4
20	63.5	62.1	75.2	74.9	67.5	74.0
30	75.5	73.7	82.6	87.7	78.3	90.3
45	87.0	77.6	92.6	94.9	84.9	96.1
60	89.6	84.2	90.1	96.3	90.8	103.1
90	91.7	84.6	89.5	96.3	94.3	97.8
120	89.5	83.3	89.9	93.5	91.5	85.8

**Tab. B02:** BSP-Konzentration Dialysat in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
5	85.5%	82.7%	78.0%	79.2%	83.0%	79.7%
10	72.8%	73.2%	68.6%	69.8%	78.8%	69.0%
15	64.3%	69.1%	60.7%	57.3%	65.7%	59.1%
20	59.4%	61.4%	52.6%	43.6%	61.7%	51.9%
30	48.7%	52.3%	45.5%	46.1%	55.1%	43.4%
45	42.4%	40.7%	40.9%	38.8%	49.9%	38.0%
60	38.0%	42.2%	38.6%	37.9%	41.2%	34.6%
90	36.1%	39.6%	37.4%	37.0%	41.1%	33.2%
120	35.7%	40.1%	37.0%	36.2%	40.8%	32.4%

**Tab. B03:** Relative BSP-Konzentration Plasma bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
5	10.4%	16.2%	17.7%	19.1%	13.2%	16.6%
10	21.3%	23.9%	29.5%	31.1%	22.9%	28.0%
15	26.7%	31.9%	37.5%	42.2%	32.6%	34.6%
20	34.1%	37.0%	43.7%	48.7%	38.2%	42.6%
30	42.3%	45.4%	49.4%	58.5%	46.3%	52.9%
45	50.3%	48.3%	57.0%	64.0%	51.2%	56.5%
60	52.1%	53.1%	55.1%	65.0%	55.7%	61.0%
90	53.5%	53.3%	54.7%	65.0%	58.3%	57.6%
120	52.0%	52.4%	55.0%	62.9%	56.2%	50.1%

**Tab. B04:** Relative BSP-Konzentration Dialysat bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	163.9	150.2	165.1	158.7	160.7	189.9
5	153.3	147.4	151.8	159.8	141.9	182.3
10	151.6	103.0	157.6	150.4	138.2	181.9
15	149.9	126.1	149.2	149.4	139.3	175
20	146.8	139.2	143.8	132.0	140.8	172.9
30	129.1	136.5	141.3	147.2	135.7	171.3
45	121.8	126.2	137.5	129.8	133.8	159.6
60	131.6	125.0	136.4	130.9	124.3	137.4
90	131.0	115.6	116.3	124.4	133.4	137.9
120	121.4	119.1	120.3	119.0	116.5	119.4

**Tab. B05:** Bilirubin-Konzentration Plasma in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	4.24	5.16	6.37	6.30	4.70	2.69
5	8.36	9.14	12.66	10.03	8.45	8.37
10	11.62	11.62	15.27	14.12	11.73	11.65
15	15.57	14.17	18.92	17.40	14.34	14.98
20	17.65	16.67	21.08	20.10	17.12	18.17
30	23.99	20.17	27.06	24.44	21.67	23.53
45	31.18	26.56	32.77	34.51	28.47	30.45
60	36.49	32.05	40.50	34.51	36.26	38.43
90	48.63	40.06	49.68	43.71	42.34	48.42
120	54.07	44.65	56.81	64.97	50.89	60.28

**Tab. B06:** Bilirubin-Konzentration Dialysat in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
5	93.5%	98.1%	91.9%	100.7%	88.3%	96.0%
10	92.5%	68.5%	95.5%	94.7%	86.0%	95.8%
15	91.4%	84.0%	90.3%	94.1%	86.7%	92.2%
20	89.5%	92.6%	87.1%	83.1%	87.6%	91.0%
30	78.8%	90.9%	85.6%	92.7%	84.4%	90.2%
45	74.3%	84.0%	83.3%	81.8%	83.2%	84.0%
60	80.3%	83.2%	82.6%	82.5%	77.3%	72.4%
90	79.9%	76.9%	70.4%	78.4%	83.0%	72.6%
120	74.1%	79.3%	72.8%	75.0%	72.5%	62.9%

**Tab. B07:** Relative Bilirubin-Konzentration Plasma bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
5	2.5%	2.6%	3.8%	2.3%	2.3%	3.0%
10	4.5%	4.3%	5.4%	4.9%	4.4%	4.7%
15	6.9%	6.0%	7.6%	7.0%	6.0%	6.5%
20	8.2%	7.7%	8.9%	8.7%	7.7%	8.2%
30	12.1%	10.0%	12.5%	11.4%	10.6%	11.0%
45	16.4%	14.2%	16.0%	17.8%	14.8%	14.6%
60	19.7%	17.9%	20.7%	17.8%	19.6%	18.8%
90	27.1%	23.2%	26.2%	23.6%	23.4%	24.1%
120	30.4%	26.3%	30.5%	37.0%	28.7%	30.3%

**Tab. B08:** Relative Bilirubin-Konzentration Dialysat bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe I, P21S

## Albuminkonzentrationen und Albuminbeladung:

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
-30	2.12	2.50	2.20	2.18	2.04	1.60
0	2.40	2.67	2.35	2.36	2.24	1.78
5	2.32	2.64	2.26	2.32	2.31	1.95
10	2.40	2.48	2.32	2.33	2.15	1.98
15	2.42	2.75	2.25	2.52	2.32	1.94
20	2.59	2.56	2.31	2.13	2.28	1.94
30	2.31	2.66	2.36	2.26	2.37	1.96
45	2.40	2.69	2.22	2.41	2.21	2.52
60	2.61	2.73	2.32	2.44	2.38	1.89
90	2.52	2.66	2.23	2.48	2.36	1.85
120	2.34	2.67	2.43	2.55	2.44	1.71
<b>Tab. B09:</b> Albumin-Konzentration Plasma in g/dL, Versuchsreihe I, P21S						

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
-30	4.59	3.60	4.90	4.72	4.33	4.13
0	4.07	3.20	4.81	4.47	4.17	3.72
5	4.52	3.31	4.70	4.40	4.10	3.69
10	4.22	3.17	4.78	4.37	4.13	3.73
15	4.32	3.27	4.71	4.80	4.32	3.66
20	4.48	3.62	4.78	4.36	4.04	3.93
30	4.43	3.46	4.46	4.65	4.31	3.68
45	4.52	3.56	4.59	4.43	4.33	3.62
60	4.29	3.41	4.61	4.35	4.35	3.57
90	4.34	3.38	4.82	4.60	3.72	3.69
120	4.48	3.38	4.46	4.66	3.99	3.52
<b>Tab. B10:</b> Albumin-Konzentration Dialysat in g/dL, Versuchsreihe I, P21S						

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.40	0.34	0.37	0.37	0.39	0.59
5	0.35	0.29	0.30	0.30	0.32	0.43
10	0.29	0.27	0.25	0.26	0.32	0.37
15	0.26	0.23	0.23	0.20	0.25	0.32
20	0.22	0.22	0.20	0.18	0.24	0.28
30	0.20	0.18	0.17	0.18	0.20	0.23
45	0.17	0.14	0.16	0.14	0.20	0.16
60	0.14	0.14	0.14	0.13	0.15	0.19
90	0.14	0.14	0.14	0.13	0.15	0.19
120	0.15	0.14	0.13	0.12	0.15	0.20

**Tab. B11:** Molares Verhältnis BSP/Albumin im Plasma, Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.01
5	0.04	0.07	0.06	0.05	0.05	0.06
10	0.07	0.09	0.08	0.08	0.08	0.09
15	0.08	0.11	0.09	0.09	0.09	0.11
20	0.09	0.11	0.10	0.11	0.11	0.12
30	0.11	0.14	0.12	0.12	0.12	0.16
45	0.13	0.14	0.13	0.14	0.13	0.18
60	0.14	0.16	0.13	0.15	0.14	0.19
90	0.14	0.17	0.12	0.14	0.17	0.17
120	0.13	0.16	0.13	0.13	0.15	0.16

**Tab. B12:** Molares Verhältnis BSP/Albumin im Dialysat, Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.45	0.37	0.46	0.44	0.47	0.71
5	0.44	0.37	0.44	0.45	0.41	0.62
10	0.42	0.27	0.45	0.43	0.42	0.61
15	0.41	0.30	0.44	0.39	0.40	0.60
20	0.37	0.36	0.41	0.41	0.41	0.59
30	0.37	0.34	0.40	0.43	0.38	0.58
45	0.34	0.31	0.41	0.36	0.40	0.42
60	0.33	0.30	0.39	0.35	0.35	0.48
90	0.34	0.29	0.34	0.33	0.37	0.49
120	0.34	0.29	0.33	0.31	0.31	0.46

**Tab. B13:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Plasma, Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.007	0.011	0.009	0.009	0.007	0.004
5	0.012	0.018	0.018	0.015	0.014	0.015
10	0.018	0.024	0.021	0.021	0.019	0.021
15	0.024	0.029	0.027	0.024	0.022	0.027
20	0.026	0.030	0.029	0.030	0.028	0.031
30	0.036	0.038	0.040	0.035	0.033	0.042
45	0.046	0.049	0.047	0.051	0.043	0.056
60	0.056	0.062	0.058	0.052	0.055	0.071
90	0.074	0.078	0.068	0.063	0.075	0.087
120	0.080	0.087	0.084	0.092	0.084	0.113

**Tab. B14:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Dialysat, Versuchsreihe I, P21S



## Stofftransport:

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	13.6	15.4	18.3	17.4	14.5	20.5
10	25.4	23.9	26.2	25.4	18.4	31.4
15	33.4	27.7	32.9	35.8	29.5	41.4
20	38.0	34.5	39.6	46.9	33.1	48.7
30	47.9	42.4	45.4	45.2	38.7	57.2
45	53.6	52.4	49.3	51.2	43.1	62.5
60	57.6	51.3	51.3	52.1	50.3	66.0
90	59.5	53.6	52.3	52.9	50.6	67.5
120	60.0	53.4	52.8	53.7	51.0	68.5

**Tab. B15:** Kumulierter BSP-Transport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	9.4	13.9	14.3	15.6	10.9	16.3
10	19.1	20.4	23.7	25.2	18.7	27.5
15	23.7	27.0	30.0	34.0	26.5	33.7
20	30.2	31.2	34.7	38.9	30.9	41.3
30	37.2	38.0	38.9	46.5	37.2	50.9
45	43.9	40.2	44.7	50.5	41.0	54.1
60	45.2	43.9	42.9	51.0	44.2	58.1
90	46.2	43.8	42.2	50.7	46.0	54.5
120	44.5	42.8	42.2	48.8	44.0	47.1

**Tab. B16:** Kumulierter BSP-Transport in das Dialysat in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	5.00	5.98	7.92	6.13	3.75	3.01
5	2.71	3.08	3.66	3.47	2.90	4.10
10	2.37	1.70	1.59	1.60	0.78	2.19
15	1.59	0.76	1.33	2.08	2.21	1.99
20	0.93	1.37	1.34	2.23	0.71	1.47
30	0.98	0.79	0.59	-0.17	0.57	0.85
45	0.38	0.66	0.26	0.40	0.29	0.36
60	0.27	-0.07	0.13	0.06	0.48	0.23
90	0.06	0.08	0.03	0.03	0.01	0.05
120	0.02	-0.01	0.02	0.03	0.02	0.03

**Tab. B17:** BSP-Stofftransport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol}/\text{min}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	1.74	1.36	2.26	1.39	2.07	0.81
5	1.88	2.78	2.86	3.10	2.18	3.26
10	1.94	1.30	1.89	1.92	1.58	2.23
15	0.93	1.32	1.24	1.75	1.56	1.25
20	1.29	0.83	0.94	1.00	0.87	1.51
30	0.70	0.69	0.43	0.75	0.63	0.96
45	0.45	0.14	0.38	0.27	0.25	0.21
60	0.09	0.25	-0.12	0.03	0.22	0.26
90	0.03	0.00	-0.02	-0.01	0.06	-0.12
120	-0.05	-0.03	0.00	-0.06	-0.07	-0.25

**Tab. B18:** BSP-Stofftransport in das Dialysat in  $\mu\text{mol}/\text{min}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	5.0	1.6	6.1	-0.1	8.6	3.7
10	6.1	21.1	4.0	4.3	10.5	4.3
15	7.2	11.4	8.0	5.1	10.3	7.7
20	8.9	6.1	10.6	12.9	10.0	9.0
30	16.7	7.6	12.0	6.7	12.5	10.1
45	20.1	12.2	14.0	14.4	13.6	15.4
60	16.3	13.0	14.8	14.3	17.9	25.1
90	16.8	17.3	23.4	17.3	14.4	25.2
120	21.1	16.1	22.1	19.8	21.8	33.2

**Tab. B19:** Kumulierter Bilirubin-Transport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	1.8	1.7	2.7	1.7	1.6	2.4
10	3.2	2.7	3.8	3.4	3.0	3.8
15	4.9	3.8	5.3	4.8	4.1	5.2
20	5.7	4.8	6.2	5.9	5.2	6.6
30	8.4	6.3	8.7	7.7	7.1	8.8
45	11.4	8.9	11.0	11.9	9.9	11.7
60	13.5	11.2	14.2	11.8	13.1	14.9
90	18.5	14.4	17.9	15.5	15.6	19.0
120	20.6	16.2	20.8	24.3	19.0	23.8

**Tab. B20:** Kumulierter Bilirubin-Transport in das Dialysat in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	1.0	1.3	0.7	0.8	1.9	0.0
5	1.0	0.3	1.2	0.0	1.7	0.7
10	0.2	3.9	-0.4	0.9	0.4	0.1
15	0.2	-1.9	0.8	0.2	0.0	0.7
20	0.3	-1.1	0.5	1.6	-0.1	0.3
30	0.8	0.1	0.1	-0.6	0.2	0.1
45	0.2	0.3	0.1	0.5	0.1	0.4
60	-0.3	0.1	0.1	0.0	0.3	0.6
90	0.0	0.1	0.3	0.1	-0.1	0.0
120	0.1	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3

**Tab. B21:** Bilirubin-Stofftransport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol/min}$ , Versuchsreihe I, P21S

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.37	0.45	0.56	0.55	0.41	0.23
5	0.36	0.34	0.54	0.32	0.32	0.49
10	0.28	0.21	0.22	0.35	0.28	0.28
15	0.33	0.21	0.31	0.28	0.22	0.28
20	0.17	0.21	0.18	0.22	0.23	0.27
30	0.27	0.14	0.25	0.18	0.19	0.22
45	0.20	0.18	0.16	0.28	0.19	0.19
60	0.14	0.15	0.21	-0.01	0.21	0.22
90	0.17	0.11	0.12	0.13	0.08	0.14
120	0.07	0.06	0.09	0.29	0.12	0.16

**Tab. B22:** Bilirubin-Stofftransport in das Dialysat in  $\mu\text{mol/min}$ , Versuchsreihe I, P21S

## Versuchsreihe II – Membran SUPERFLUX

Konzentrationen der Modellsubstanzen:

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	101.9	114.3	95.4	99.4	121.7	125.7
5	92.5	107.8	76.7	79.2	102.2	100.4
10	87.2	80.0	64.4	67.4	86.5	93.0
15	84.8	72.6	60.0	60.5	74.1	76.7
20	71.9	67.5	53.4	53.5	63.8	73.2
30	78.8	51.9	44.8	50.0	59.6	62.8
45	58.2	52.3	45.5	46.2	50.6	55.8
60	70.4	51.6	53.5	44.7	44.8	53.5
90	56.7	44.7	46.5	44.5	42.6	50.3
120	53.6	49.5	48.3	43.6	42.6	52.5

**Tab. B23:** BSP-Konzentration Plasma in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	7.9	11.4	22.3	21.2	4.6	11.6
5	13.7	22.7	38.4	36.4	13.8	21.5
10	20.5	41.5	48.8	45.8	20.5	30.9
15	24.4	41.7	53.3	53.3	29.5	36.7
20	32.7	44.9	58.9	54.2	32.8	40.5
30	37.4	51.3	65.3	61.9	42.4	46.9
45	41.2	55.0	63.7	62.8	46.7	50.8
60	42.6	57.8	56.2	62.4	49.1	51.1
90	38.0	55.8	65.1	61.4	48.1	52.0
120	46.8	57.0	58.1	58.1	48.1	48.3

**Tab. B24:** BSP-Konzentration Dialysat in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
5	90.8%	94.3%	80.4%	79.7%	84.0%	79.8%
10	85.5%	70.0%	67.5%	67.8%	71.0%	74.0%
15	83.2%	63.5%	62.9%	60.9%	60.9%	61.0%
20	70.6%	59.0%	56.0%	53.9%	52.4%	58.2%
30	77.3%	45.4%	47.0%	50.3%	49.0%	49.9%
45	57.1%	45.8%	47.7%	46.5%	41.6%	44.4%
60	69.1%	45.1%	56.1%	45.0%	36.8%	42.6%
90	55.6%	39.1%	48.8%	44.8%	35.0%	40.0%
120	52.6%	43.3%	50.7%	43.9%	35.0%	41.8%

**Tab. B25:** Relative BSP-Konzentration Plasma bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
5	5.7%	9.9%	16.9%	15.3%	7.5%	7.9%
10	12.3%	26.3%	27.8%	24.8%	13.0%	15.3%
15	16.2%	26.5%	32.5%	32.3%	20.5%	20.0%
20	24.4%	29.3%	38.4%	33.2%	23.2%	23.0%
30	28.9%	34.9%	45.0%	40.9%	31.1%	28.1%
45	32.7%	38.1%	43.4%	41.8%	34.6%	31.2%
60	34.1%	40.6%	35.5%	41.5%	36.6%	31.4%
90	29.6%	38.9%	44.9%	40.4%	35.7%	32.1%
120	38.1%	39.9%	37.6%	37.1%	35.8%	29.2%

**Tab. B26:** Relative BSP-Konzentration Dialysat bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	186.5	213.8	185.9	176.8	191.0	213.1
5	183.7	219.0	173.7	164.4	186.8	211.6
10	176.5	201.1	170.1	158.4	182.8	204.8
15	169.7	193.0	167.3	155.5	180.9	213.0
20	169.7	191.3	161.2	152.9	175.5	207.9
30	167.7	189.2	156.8	153.5	181.0	200.6
45	168.8	182.6	151.2	142.5	174.3	192.0
60	157.7	172.7	123.9	140.4	164.7	184.7
90	145.1	168.7	140.4	128.9	158.8	183.8
120	136.7	155.2	137.3	125.8	151.2	174.6

**Tab. B27:** Bilirubin-Konzentration Plasma in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	8.2	10.3	13.2	15.2	5.9	9.0
5	13.5	13.1	18.4	21.0	7.9	12.7
10	16.5	16.2	22.4	23.9	9.8	15.9
15	18.8	20.0	24.5	27.6	11.6	17.5
20	21.8	21.9	28.3	29.1	12.8	20.1
30	27.5	25.6	34.0	35.1	17.1	23.8
45	32.4	31.2	41.3	41.3	20.4	28.6
60	37.2	35.7	41.9	47.1	24.6	32.9
90	47.3	45.2	54.6	55.7	30.7	41.5
120	53.9	53.1	62.0	63.5	37.6	49.3

**Tab. B28:** Bilirubin-Konzentration Dialysat in  $\mu\text{mol/L}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
5	98.5%	102.4%	93.4%	93.0%	97.8%	99.3%
10	94.6%	94.0%	91.5%	89.6%	95.7%	96.1%
15	91.0%	90.3%	90.0%	87.9%	94.7%	99.9%
20	91.0%	89.5%	86.7%	86.5%	91.9%	97.5%
30	89.9%	88.5%	84.3%	86.8%	94.7%	94.1%
45	90.5%	85.4%	81.3%	80.6%	91.3%	90.1%
60	84.5%	80.8%	66.6%	79.4%	86.2%	86.7%
90	77.8%	78.9%	75.5%	72.9%	83.1%	86.3%
120	73.3%	72.6%	73.9%	71.2%	79.1%	81.9%

**Tab. B29:** Relative Bilirubin-Konzentration Plasma bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
5	2.8%	1.3%	2.8%	3.3%	1.0%	1.7%
10	4.4%	2.8%	4.9%	4.9%	2.1%	3.2%
15	5.6%	4.6%	6.0%	7.0%	3.0%	4.0%
20	7.3%	5.4%	8.1%	7.9%	3.6%	5.2%
30	10.3%	7.2%	11.2%	11.3%	5.9%	6.9%
45	13.0%	9.8%	15.1%	14.7%	7.6%	9.2%
60	15.5%	11.9%	15.4%	18.1%	9.8%	11.2%
90	21.0%	16.4%	22.3%	22.9%	13.0%	15.2%
120	24.5%	20.0%	26.2%	27.3%	16.6%	18.9%

**Tab. B30:** Relative Bilirubin-Konzentration Dialysat bezogen auf Plasmakonzentration  $t_0$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
-30	3.53	3.64	2.64	2.82	2.41	2.55
0	3.47	4.39	2.68	3.06	3.12	3.29
5	3.39	4.47	2.80	3.02	3.02	3.19
10	3.33	3.51	2.75	2.98	3.02	3.36
15	3.75	3.69	2.80	3.01	2.99	3.32
20	3.63	3.46	2.87	3.10	3.00	3.34
30	3.50	3.52	2.74	3.12	2.98	3.22
45	3.61	3.72	3.31	3.18	3.00	2.97
60	3.55	3.61	2.39	3.12	3.04	3.60
90	3.60	3.67	3.20	3.16	2.77	3.41
120	3.45	3.91	3.47	3.18	2.96	3.41
<b>Tab. B31:</b> Albumin-Konzentration Plasma in g/dL, Versuchsreihe II, SUPERFLUX						

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
-30	4.82	4.76	4.23	4.22	4.28	4.72
0	5.04	4.15	4.32	4.14	3.70	4.46
5	4.94	3.97	4.73	4.35	3.71	4.35
10	4.79	4.30	4.11	4.33	3.74	4.33
15	5.21	4.33	4.19	4.65	3.79	4.41
20	5.15	4.22	4.23	4.49	3.65	4.31
30	4.88	4.80	4.18	4.33	3.84	4.35
45	5.13	4.14	4.19	4.22	3.57	4.24
60	5.00	4.26	3.52	4.55	3.64	4.25
90	4.95	4.45	3.93	4.42	2.92	3.73
120	4.41	4.22	3.69	4.48	3.62	4.84
<b>Tab. B32:</b> Albumin-Konzentration Dialysat in g/dL, Versuchsreihe II, SUPERFLUX						

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.194	0.172	0.235	0.214	0.258	0.252
5	0.180	0.159	0.181	0.173	0.224	0.208
10	0.173	0.151	0.154	0.149	0.189	0.183
15	0.149	0.130	0.141	0.133	0.164	0.152
20	0.131	0.129	0.123	0.114	0.140	0.145
30	0.149	0.097	0.108	0.106	0.132	0.129
45	0.107	0.093	0.091	0.096	0.112	0.124
60	0.131	0.094	0.148	0.095	0.097	0.098
90	0.104	0.080	0.096	0.093	0.102	0.097
120	0.102	0.084	0.092	0.091	0.095	0.102

**Tab. B33:** Molares Verhältnis BSP/Albumin im Plasma, Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.010	0.018	0.034	0.034	0.008	0.017
5	0.018	0.038	0.054	0.055	0.025	0.033
10	0.028	0.064	0.078	0.070	0.036	0.047
15	0.031	0.064	0.084	0.076	0.051	0.055
20	0.042	0.070	0.092	0.080	0.059	0.062
30	0.051	0.071	0.103	0.094	0.073	0.071
45	0.053	0.088	0.100	0.098	0.086	0.079
60	0.056	0.090	0.106	0.091	0.089	0.079
90	0.051	0.083	0.109	0.092	0.109	0.092
120	0.070	0.089	0.104	0.085	0.088	0.066

**Tab. B34:** Molares Verhältnis BSP/Albumin im Dialysat, Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.355	0.321	0.459	0.382	0.405	0.427
5	0.358	0.324	0.410	0.360	0.409	0.438
10	0.349	0.378	0.408	0.351	0.399	0.402
15	0.299	0.346	0.394	0.341	0.399	0.423
20	0.309	0.365	0.371	0.326	0.386	0.411
30	0.316	0.355	0.378	0.324	0.400	0.411
45	0.309	0.324	0.301	0.296	0.384	0.427
60	0.293	0.316	0.343	0.297	0.358	0.338
90	0.266	0.303	0.290	0.269	0.379	0.356
120	0.261	0.262	0.262	0.261	0.337	0.338

**Tab. B35:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Plasma, Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.011	0.016	0.020	0.024	0.010	0.013
5	0.018	0.022	0.026	0.032	0.014	0.019
10	0.023	0.025	0.036	0.036	0.017	0.024
15	0.024	0.030	0.038	0.039	0.020	0.026
20	0.028	0.034	0.044	0.043	0.023	0.031
30	0.037	0.035	0.054	0.053	0.029	0.036
45	0.042	0.050	0.065	0.065	0.038	0.045
60	0.049	0.055	0.079	0.068	0.045	0.051
90	0.063	0.067	0.092	0.083	0.069	0.073
120	0.081	0.083	0.111	0.093	0.069	0.067

**Tab. B36:** Molares Verhältnis Bilirubin/Albumin im Dialysat, Versuchsreihe II, SUPERFLUX

## Stofftransport:

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	6.2	4.4	11.9	12.8	12.5	16.2
10	9.8	21.9	19.8	20.4	22.6	21.1
15	11.5	26.8	22.7	24.9	30.5	31.4
20	19.7	30.1	26.9	29.4	37.1	33.8
30	15.8	39.8	32.3	31.7	39.8	40.4
45	28.5	39.7	32.1	34.1	45.5	44.9
60	21.3	40.4	27.4	35.2	49.1	46.4
90	29.8	44.7	31.8	35.4	50.6	48.5
120	31.8	42.0	30.8	36.1	50.8	47.3

**Tab. B37:** Kumulierter BSP-Transport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	3.5	7.0	10.0	9.3	5.7	6.2
10	7.6	18.5	16.3	15.0	9.7	11.9
15	10.0	18.6	18.9	19.5	15.2	15.4
20	15.0	20.4	22.1	19.9	17.2	17.6
30	17.7	24.1	25.8	24.3	22.9	21.3
45	19.9	26.2	24.6	24.7	25.4	23.5
60	20.6	27.7	19.9	24.3	26.7	23.5
90	17.8	26.3	25.1	23.4	25.9	23.9
120	22.8	26.8	20.7	21.3	25.7	21.5

**Tab. B38:** Kumulierter BSP-Transport in das Dialysat in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	8.66	7.61	8.71	8.92	3.70	3.84
5	1.24	0.89	2.38	2.57	2.50	3.24
10	0.72	3.51	1.58	1.52	2.02	0.98
15	0.35	0.97	0.58	0.89	1.58	2.07
20	1.63	0.67	0.84	0.89	1.31	0.48
30	-0.39	0.97	0.54	0.23	0.28	0.66
45	0.85	-0.01	-0.02	0.16	0.38	0.30
60	-0.48	0.04	-0.31	0.07	0.24	0.10
90	0.28	0.14	0.15	0.01	0.05	0.07
120	0.07	-0.09	-0.03	0.02	0.01	-0.04

**Tab. B39:** BSP-Stofftransport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol}/\text{min}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.99	1.43	2.78	2.65	0.58	1.45
5	0.71	1.39	1.99	1.88	1.13	1.23
10	0.83	2.31	1.26	1.14	0.82	1.14
15	0.48	0.00	0.52	0.89	1.10	0.70
20	1.00	0.36	0.64	0.08	0.39	0.44
30	0.27	0.37	0.37	0.45	0.57	0.38
45	0.15	0.14	-0.08	0.02	0.16	0.15
60	0.05	0.10	-0.31	-0.03	0.09	0.00
90	-0.10	-0.05	0.17	-0.03	-0.03	0.01
120	0.17	0.02	-0.15	-0.07	0.00	-0.08

**Tab. B40:** BSP-Stofftransport in das Dialysat in  $\mu\text{mol}/\text{min}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	1.6	-1.7	5.8	5.8	2.3	1.1
10	5.1	6.5	7.7	8.8	4.4	4.5
15	8.5	10.5	9.3	10.4	5.7	1.5
20	8.9	11.7	12.3	11.8	8.4	4.2
30	10.1	13.0	14.5	11.9	6.5	7.8
45	10.0	16.2	17.3	16.9	9.7	11.8
60	15.1	20.8	29.1	18.2	14.2	15.4
90	20.7	22.9	22.5	23.3	17.0	16.2
120	24.6	28.9	24.1	24.9	20.6	20.4

**Tab. B41:** Kumulierter Bilirubin-Transport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	2.2	1.2	2.2	2.5	0.8	1.6
10	3.5	2.5	3.8	3.7	1.6	3.0
15	4.4	4.1	4.7	5.2	2.4	3.6
20	5.7	4.8	6.3	5.8	2.9	4.7
30	8.1	6.4	8.6	8.3	4.7	6.2
45	10.1	8.6	11.6	10.8	6.0	8.2
60	12.0	10.5	11.8	13.2	7.7	9.9
90	16.1	14.4	17.0	16.6	10.2	13.4
120	18.8	17.6	19.9	19.7	13.0	16.6

**Tab. B42:** Kumulierter Bilirubin-Transport in das Dialysat in  $\mu\text{mol}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.3	-1.6	0.7	1.3	-1.5	-3.6
5	0.3	-0.3	1.1	1.2	0.5	0.2
10	0.7	1.6	0.4	0.6	0.4	0.7
15	0.7	0.8	0.3	0.3	0.2	-0.6
20	0.1	0.2	0.6	0.3	0.5	0.5
30	0.1	0.1	0.2	0.0	-0.2	0.4
45	0.0	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3
60	0.3	0.3	0.8	0.1	0.3	0.2
90	0.2	0.1	-0.2	0.2	0.1	0.0
120	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1

**Tab. B43:** Bilirubin-Stofftransport aus dem Plasma in  $\mu\text{mol/min}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX

Zeit in min	Experiment 1 0 sec.	Experiment 2 1 sec.	Experiment 3 3 sec.	Experiment 4 5 sec.	Experiment 5 7 sec.	Experiment 6 10 sec.
0	0.72	0.90	1.15	1.32	0.51	0.79
5	0.45	0.24	0.44	0.50	0.17	0.32
10	0.26	0.26	0.33	0.24	0.16	0.27
15	0.18	0.32	0.17	0.31	0.15	0.13
20	0.25	0.15	0.32	0.12	0.09	0.21
30	0.24	0.15	0.23	0.25	0.18	0.15
45	0.13	0.15	0.20	0.17	0.09	0.13
60	0.13	0.12	0.01	0.16	0.11	0.12
90	0.14	0.13	0.17	0.12	0.08	0.12
120	0.09	0.11	0.10	0.10	0.09	0.10

**Tab. B44:** Bilirubin-Stofftransport in das Dialysat in  $\mu\text{mol/min}$ , Versuchsreihe II, SUPERFLUX



## Anhang C – Eigene Publikationen

### Artikel

**Steiner C**, Sen S, Stange J, Williams R, Jalan R.  
**Binding of bilirubin and bromosulphthalein to albumin: Implications for understanding the pathophysiology of liver failure and its management.**  
*Liver Transpl* 2004

Boyle M, Kurtovic J, Bihari D, Riordan S, **Steiner C**.  
**Equipment review: The molecular adsorbents recirculating system (MARS®).**  
*Critical Care* 2004, 8:280-286.

**Steiner C**, Böhm SH, Reske A.  
**Review: Liver replacement therapy: An effective new option.**  
*Int J Intensive Care* 2004, *SPRING*:43-48.

Hassanein T, Oliver D, Stange J, **Steiner C**.  
**Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: possible impact of albumin dialysis on hospitalization costs.**  
*Liver Int.* 2003;23 Suppl 3:61-5.

Sen S, Jalan R, Morris EC, **Steiner C**, Mackinnon S, Williams R.  
**Reversal of severe cholestasis caused by chronic graft-versus-host disease with the MARS liver-support device.**  
*Transplantation.* 2003 May 27;75(10):1766-7.

Jalan R, Sen S, **Steiner C**, Kapoor D, Alisa A, Williams R.  
**Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis.**  
*J Hepatol.* 2003 Jan;38(1):24-31.

Sen S, Felldin M, **Steiner C**, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, Williams R, Jalan R.  
**Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease.**  
*Liver Transpl.* 2002 Oct;8(10):962-7.

**Steiner C**, Mitzner S.  
**Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry.**  
*Liver.* 2002;22 Suppl 2:20-5.

### Buchbeiträge

Mitzner SR, Klammt S, **Steiner C**, Stange J, Schmidt R.  
**Transport mechanism of albumin dialysis: Factors influencing efficacy and selectivity.**  
*In Arroyo V, Forns X, García-Pagán J, Rodés J: Progress in the treatment of liver diseases. Ars Medica, Barcelona 2003; pages 405-413.*

Sen S, **Steiner C**, Williams R, Jalan R.  
**Artificial liver support: Overview of registry and controlled clinical trials.**  
*In Arroyo V, Forns X, García-Pagán J, Rodés J: Progress in the treatment of liver diseases. Ars Medica, Barcelona 2003; pages 429-435.*

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel erstellt worden ist. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere weiterhin, dass diese Arbeit nicht vorher und auch nicht gleichzeitig bei einer anderen als der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock zur Eröffnung eines Promotions-Verfahrens eingereicht worden ist.

München, 28. Mai 2008

Christian Steiner